BRAIAN LUCAS AGUIAR SOUSA

Perfil clínico, vulnerabilidades sociodemográficas e os desfechos de crianças e adolescentes internados por COVID-19 no Brasil

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Archanjo Ferraro

São Paulo
2022

BRAIAN LUCAS AGUIAR SOUSA

Perfil clínico, vulnerabilidades sociodemográficas e os desfechos de crianças e adolescentes internados por COVID-19 no Brasil

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Archanjo Ferraro

São Paulo
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sousa, Braian Lucas Aguiar
Perfil clínico, vulnerabilidades sociodemográficas e os desfechos de crianças e adolescentes internados por COVID-19 no Brasil / Braian Lucas Aguiar Sousa. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Alexandre Archanjo Ferraro.

Descritores: 1.COVID-19 2.Epidemiologia 3.Fatores de risco 4.Asma 5.Morte 6.Ventilação mecânica 7.Terapia intensiva 8.Vulnerabilidade social.

USP/FM/DBD-167/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, pelo amor e apoio incondicionais, em especial, a meu pai (*in memoriam*), exemplo maior de que a realização de todo grande sonho começa com um sonhador. Dedico também às milhares de famílias que perderam entes queridos nesta pandemia.

AGRADECIMENTOS

A meus pais e minhas irmãs, pelo apoio incondicional, pelo suporte diário, e por uma formação pessoal centrada no amor.

A minha esposa Natália, pelo amor e pela parceria de todos os dias, e pela compreensão nos momentos de ausência dedicados à elaboração deste trabalho.

Aos meus familiares, pelo convívio fraterno e suporte.

Aos meus amigos e às minhas amigas, fontes de inspiração, conforto e carinho.

Ao Prof. Alexandre, grande amigo, mentor científico e mestre, cuja orientação extrapolou o campo da produção científica, transbordando para um intercâmbio de ideias e experiências que me tornaram uma pessoa melhor.

Aos meus mestres que, durante a graduação e formação pediátrica, foram inestimáveis fontes de conhecimento que me moldaram enquanto pessoa e pediatra.

À professora Berenice Bilharinho de Mendonça, exemplo pessoal e profissional, que acendeu precocemente em mim a chama da pesquisa científica.

Aos professores Heloísa Marques, Antônio Augusto Silva e Nelson Gouveia, membros da banca de qualificação, que contribuíram de maneira ímpar com relevantes sugestões para o aprimoramento desta tese.

Aos professores Clóvis Silva, Magda Carneiro-Sampaio, Werther de Carvalho, Sandra Grisi, Alexandra Brentani, Cecília Ribeiro e Marisa Dolhnikoff, pela inestimável contribuição como coautores dos trabalhos provenientes desta tese.

À Dra. Ana Paula Ferrer, pela amizade e pelo apoio constantes desde os tempos de graduação.

À Profa. Ana Claudia Germani e ao Race ID, pelas importantes discussões sobre dados ausentes e desigualdades raciais.

Aos assistentes e colegas residentes/complementandos da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelos ensinamentos e pelo convívio diários.

Aos professores das disciplinas cursadas durante o doutorado, que contribuíram para os alicerces sobre os quais esta tese se apoia.

Aos funcionários da secretaria de pós-graduação e da biblioteca do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo constante apoio ao longo desta jornada.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO 1

1.1. A Pandemia..... 2

1.2. Aspectos Clínicos da Pandemia da COVID-19..... 3

1.3. Aspectos Sociodemográficos na Pandemia da COVID-19..... 5

1.4. O Estudo dos Dados Ausentes (DA)..... 7

1.5. A Teoria da Sindemia..... 9

2. JUSTIFICATIVA..... 12

3. OBJETIVOS..... 14

3.1. Objetivos Primários..... 15

3.2. Objetivos Secundários..... 15

4. MÉTODOS..... 16

4.1. Casuística..... 17

4.2. Variáveis Estudadas..... 18

4.3. Análise Estatística..... 21

4.4. Considerações Éticas..... 22

5. RESULTADOS..... 23

5.1. O Banco SIVEP-Gripe e a Casuística Analisada..... 24

5.2. Características Sociodemográficas..... 27

5.3. Sintomatologia, Doenças Prévias e Desfechos..... 28

5.4. Distribuição Espacial e Temporal..... 30

5.5. Fatores de Risco Clínicos..... 37

5.6. Fatores de Risco Sociodemográficos..... 42

5.7. Modelos Explanatórios..... 48

5.8. Missing Data: Porcentagem e Fatores de Risco para Perda de Dados..... 51

6. DISCUSSÃO..... 55

6.1. Discussão dos Resultados Apresentados..... 56

6.2. Considerações Finais..... 74

7. CONCLUSÕES..... 77

8. ANEXOS..... 80

9. REFERÊNCIAS 120

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC= Centers for Disease Control and Prevention

COVID-19= Coronavirus Disease 2019

DA= Dados Ausentes

DCNT= Doenças Crônicas Não Transmissíveis

FUNAI= Fundação Nacional do Índio

GLM= *Generalized Linear Models* – Modelos Lineares Generalizados

HR= *Hazard Ratio* – Taxa de Risco

IBGE= Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC95%= Intervalo de Confiança 95%

IDH= Índice de Desenvolvimento Humano

MERS= Middle East Respiratory Syndrome

OMS= Organização Mundial da Saúde

RR= *Risk Ratio* – Razão de Risco

SARS= Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-CoV= Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS-CoV-2= Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2

SIMP= Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

SIVEP= Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica

TA= Teste de Antígeno para SARS-CoV-2

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Modelo esquemático da sindemia COVID-19/DCNT..... 11

Figura 2- Fluxograma dos pacientes incluídos no banco de dados..... 26

Figura 3- Evolução do número de internações e óbitos por COVID-19 em crianças e adolescentes no ano de 2020 31

Figura 4- Evolução do número de internações e óbitos por COVID-19 em crianças e adolescentes no ano de 2021 32

Figura 5- Coeficiente de internações e óbitos relativos à população e mortalidade entre internados (óbitos/internações) por estado. Pacientes com menos de 20 anos internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021..... 34

Figura 6- Coeficiente de internações e óbitos relativos à população e mortalidade entre internados (óbitos/internações) por região do país. Pacientes com menos de 20 anos internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021..... 35

Figura 7- Evolução do coeficiente de internações e óbitos relativos à população e da mortalidade entre internados (óbitos/internações) por região, ao longo dos anos de 2020 e 2021. Pacientes com menos de 20 anos internados por COVID-19..... 36

Figura 8- Chance de internação em UTIP em função de comorbidades em crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021..... 39

Figura 9- Chance de ventilação mecânica invasiva em função de comorbidades em crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021..... 40

Figura 10- Chance de óbito em função de comorbidades em crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos

anos de 2020 e 2021..... 41
Figura 11- Chance de internação em UTIP em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021..... 43
Figura 12- Chance de ventilação mecânica invasiva em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021..... 44
Figura 13- Chance de óbito em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021..... 45
Figura 14- Chance de óbito em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 no ano de 2020..... 46
Figura 15- Chance de óbito em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 no ano de 2021..... 47
Figura 16- Proporção de crianças hígidas entre os óbitos e hospitalizados, por característica sociodemográfica, nos anos de 2020 e 2021..... 50
Figura 17- Fatores de risco sociodemográficos para a perda do dado étnico em crianças e adolescentes internados por COVID-19 em 2020 e 2021..... 53
Figura 18- Fatores de risco sociodemográficos para a perda do dado de desfecho (“evolução”) em crianças e adolescentes internados por COVID-19 em 2020 e 2021..... 54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características demográficas e desfechos das crianças e adolescentes incluídos no banco de dados SIVEP-Gripe nos anos de 2020 e 2021..... 25

Tabela 2- Características sociodemográficas dos pacientes incluídos na análise, por ano..... 27

Tabela 3- Apresentação clínica, antecedentes patológicos e desfechos dos pacientes incluídos na análise, por ano..... 29

Tabela 4- Presença de coinfecção com outros vírus respiratórios entre crianças e adolescentes hospitalizados por COVID-19 no Brasil em 2020 e 2021..... 30

Tabela 5- Número e porcentagem de pacientes para cada desfecho estudado, seguido da média e mediana de idade, por grupos etários. Pacientes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021..... 37

Tabela 6- Chance de internação em UTIP, necessidade de ventilação mecânica invasiva e óbito em função da idade e sexo entre crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021..... 38

Tabela 7- Associação entre coinfecção viral e desfechos negativos em internações pediátricas por COVID-19 em 2020 e 2021..... 42

Tabela 8- Modelos explanatórios para a relação entre variáveis clínicas, sociodemográficas e o óbito por COVID-19 em crianças e adolescentes internados pela doença no Brasil..... 49

Tabela 9- Frequência e porcentagem de dado ausente para diferentes características de crianças e adolescentes internados por COVID-19 em 2020 e 2021..... 52

Tabela 10- Coeficiente de internações e óbitos relativos à

população e mortalidade entre internados (óbitos/internações) por estado. Pacientes com menos de 20 anos internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021 81
Tabela 11- Coeficiente de internações e óbitos relativos à população e mortalidade entre internados (óbitos/internações) por região e ano. Pacientes com menos de 20 anos diagnosticados com COVID-19 nos anos de 2020 e 2021 82
Tabela 12- Coeficiente de internações e óbitos relativos à população e mortalidade entre internados (óbitos/internações) por região. Pacientes com menos de 20 anos diagnosticados com COVID-19 nos anos de 2020 e 2021 82
Tabela 13- Associação entre comorbidades prévias e desfechos negativos em internações pediátricas por COVID-19 em 2020 83
Tabela 14- Associação entre comorbidades prévias e desfechos negativos em internações pediátricas por COVID-19 em 2021 83
Tabela 15- Chance de internação em UTIP e uso de ventilação invasiva em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 no ano de 2020 84
Tabela 16- Chance de internação em UTIP e uso de ventilação invasiva em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 no ano de 2021 84
Tabela 17- Proporção de crianças e adolescentes com e sem comorbidades entre os internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021 85

RESUMO

Sousa BLA. *Perfil clínico, vulnerabilidades sociodemográficas e os desfechos de crianças e adolescentes internados por COVID-19 no Brasil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

No final de 2019 e início de 2020, o mundo assistiu ao nascimento de uma nova doença respiratória, a COVID-19, causado pelo vírus SARS-CoV-2. A doença rapidamente ganhou o *status* de pandemia, causando milhares de mortes, principalmente em idosos e pacientes com comorbidades prévias. Além do impacto de saúde, a pandemia levou a uma importante recessão econômica, ampliando o abismo entre ricos e pobres. Felizmente, crianças e adolescentes são menos afetados pelo vírus, e, geralmente, evoluem com quadros leves ou assintomáticos. No entanto, não se pode dizer que sejam invulneráveis, principalmente aquelas com comorbidades prévias ou em risco social. Utilizando dados do Ministério da Saúde (SIVEP-Gripe) até dezembro de 2021, estudamos 19.642 crianças e adolescentes internados por COVID-19 no Brasil, com o objetivo de caracterizar a doença e identificar fatores de risco clínicos e sociodemográficos para internação em unidade de terapia intensiva, ventilação mecânica invasiva e morte. A apresentação clínica da doença foi inespecífica, sendo a febre e a tosse os sintomas mais comuns. Quase todas as comorbidades representaram fatores de risco para os desfechos estudados, com exceção da asma, que foi um fator protetor nesta população. Crianças e adolescentes de etnia indígena tiveram uma chance maior de necessidade de ventilação invasiva e morte quando comparadas com crianças brancas (OR 2,03 95%CI 1,19-3,47 e OR 4,33 IC95% 2,55-7,36; respectivamente). Para as pardas, a chance de morte também foi maior (OR 1,45 IC95% 1,25-1,68). Da mesma forma, crianças e adolescentes do Norte e Nordeste, e aquelas que viviam em cidades menos desenvolvidas socioeconomicamente, também morreram mais (OR 2,85 IC95% 2,14-3,79 para as do Norte; OR 3,01 IC95% 2,47-3,66 para as do Nordeste; OR 0,33 IC95% 0,26-0,42 para crianças moradoras de cidades mais desenvolvidas). Identificamos que crianças hígidas morrem proporcionalmente mais em contextos socioeconômicos desfavoráveis ou entre minorias étnicas. Além disso, estudamos a perda de dados no banco SIVEP-Gripe, concluindo que afeta diferencialmente contextos mais vulneráveis. Nossos dados apontam para um

profundo impacto das comorbidades prévias e das desigualdades socioeconômicas nos desfechos das internações pediátricas por COVID-19 no Brasil, reforçando a necessidade de priorização dos grupos de risco nas políticas públicas de prevenção e combate à doença.

Descritores**:** COVID-19; Epidemiologia; Fatores de risco; Asma; Morte; Ventilação mecânica; Terapia intensiva; Vulnerabilidade social.

ABSTRACT

Sousa BLA. *Clinical features, sociodemographic vulnerabilities and the outcomes of children and adolescents hospitalized with COVID-19 in Brazil* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

In late 2019 the world witnessed the rising of a new respiratory disease, COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus. The disease spread quickly and gained pandemic status, causing thousands of deaths, mainly among the elderly and in patients with previous comorbidities. In addition to the health impact, the pandemic led to a major economic recession, widening the gap between rich and poor. Fortunately, children and adolescents are less affected by the virus, and they are usually asymptomatic or develop mild symptoms. However, they are not invulnerable, especially those with previous comorbidities or at social risk. We studied 19,642 children and adolescents hospitalized for COVID-19 in Brazil using data from the Ministry of Health (SIVEP-Gripe) up to December 2021, to characterize the disease and identify clinical and sociodemographic risk factors for hospitalization in intensive care units, invasive mechanical ventilation, and mortality. The clinical presentation of the disease was nonspecific, with fever and cough being the most common symptoms. Almost all comorbidities were risk factors for the outcomes studied, except asthma, which was a protective factor in this population. Indigenous children and adolescents had a higher odds of invasive ventilation requirement and death when compared to white children and adolescents (OR 2.03 95%CI 1.19-3.47 and OR 4.33 95%CI 2.55-7,36 respectively). For *pardos* (mixed race), the odds of death were also higher (OR 1.45 95%CI 1.25-1.68). Likewise, children and adolescents from the Northern and Northeastern regions, and those who lived in less socioeconomically developed cities also died more (OR 2.85 95%CI 2.14-3.79 for those in the Northern region; OR 3.01 95%CI 2.47 -3.66 for those in the Northeastern region; OR 0.33 95%CI 0.26-0.42 for those living in more developed cities). We identified that healthy children die proportionately more in unfavorable socioeconomic contexts or among ethnic minorities. In addition, we studied missing data in the SIVEP-Gripe database, concluding that missingness differentially affects more vulnerable contexts. Our data reveal a major impact of previous comorbidities and socioeconomic inequalities on the outcomes of hospitalized COVID-19 children and adolescents in Brazil. This

express the need for risk group prioritization in the public policies to prevent and combat the disease.

Descriptors: COVID-19; Epidemiology; Risk factors; Asthma; Death; Mechanical ventilation; Intensive care; Social vulnerability.

1. INTRODUÇÃO

1.1. A Pandemia

No final do ano de 2019 e início de 2020, o mundo assistiu ao surgimento de uma nova doença respiratória, a COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*), causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2*). Coronavírus não são novidade como agentes etiológicos de patologias respiratórias: o SARS-CoV foi o responsável pela epidemia de SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome)* de 2002 a 2004, e o MERS-CoV pelos surtos de MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*), além de outros Coronavírus estarem associados ao resfriado comum (229E, NL63, OC43 e HKU1). No entanto, o SARS-CoV-2 se diferenciou dos demais pela alta transmissibilidade, propagando-se rapidamente pelo globo, e causando impactos socioeconômicos e de saúde até então inéditos.

Os primeiros casos da COVID-19 foram reportados em dezembro de 2019, em Wuhan, na China[1]. Apesar dos esforços do governo local para conter a doença, a falta de conhecimento sobre a patologia associada à facilidade de trânsito do mundo moderno possibilitaram uma rápida disseminação do SARS-CoV-2. O primeiro caso no Brasil foi notificado em 26 de fevereiro de 2020, e, em março, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elevou a doença ao *status* de pandemia[2]. O Brasil foi um importante epicentro da doença em meados de 2020 e, após um período de redução no número de casos e óbitos, voltou a apresentar piora dos indicadores no final de 2020 e início de 2021, associada ao surgimento de novas variantes do vírus. O ano de 2021 ficou marcado pela dominância da variante Gama, originária de Manaus e responsável pelo pico de casos e óbitos no primeiro semestre que provocou colapso no Sistema de Saúde do país[3,4]. Apesar do atraso inicial, a ampla adesão às políticas de vacinação de adultos garantiu a redução nos números da pandemia no segundo semestre de 2021, limitando o avanço da

variante Delta, originária da Índia. O número de casos explodiu no final de 2021 e início de 2022, impulsionado pela rápida disseminação da variante Ômicron[5], mas, felizmente, sem um aumento proporcional no número de óbitos.

Considerando que a transmissão se dá por gotículas e aerossol, medidas como higiene de mãos, uso de máscaras e distanciamento social são pilares do combate à transmissão da doença[6]. O conceito de “achatar a curva” epidemiológica, reduzindo a disseminação para que o Sistema de Saúde fosse capaz de absorver o aumento da demanda, foi a estratégia de saúde pública dominante nos primeiros meses da pandemia. Nesse contexto, governos e agências de saúde assumiram posição fundamental nos esforços de combate à COVID-19, implementando medidas para a proteção dos seus cidadãos. No Brasil, no entanto, o negacionismo do Governo Federal associado a conflitos políticos entre diferentes esferas de poder atrasaram estratégias mais efetivas de contenção e contribuíram para o alto número de casos e óbitos[7,8]. Felizmente, após um início tardio, o programa nacional de vacinação contra a COVID-19 para adultos teve ampla adesão por parte da sociedade, garantindo melhora nos números da pandemia no Brasil.

1.2. Aspectos Clínicos da Pandemia da COVID-19

O espectro clínico da COVID-19 varia desde doença assintomática até insuficiência respiratória grave e óbito. Estudos iniciais em pacientes chineses mostraram uma alta mortalidade e morbidade, especialmente em idosos e pacientes com comorbidades prévias, como hipertensão arterial e diabetes mellitus[9,10]. Felizmente, a população pediátrica vem sofrendo um impacto menor da doença, com a ampla maioria dos casos tendo apresentação assintomática ou evoluindo com sintomas leves[11-13]. Nas crianças sintomáticas, febre, tosse, dispneia, diarreia e

vômitos estão entre os sintomas mais frequentemente reportados[12-16]. A mortalidade costuma ser baixa, com estudos populacionais e coortes hospitalares trazendo números entre 0,1% e 0,6%[12,14,17-19]. Em abril de 2020, foram descritos os primeiros casos de uma síndrome inflamatória pediátrica que guardava semelhanças com a Doença de Kawasaki, ao mesmo tempo em que apresentava íntima relação temporal com a COVID-19[20]. Estudos subsequentes definiram a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), complicação inflamatória tardia da infecção por COVID-19 em crianças, com elevadas taxas de morbimortalidade[21]. A descrição da SIM-P funcionou como um lembrete de que, apesar de a maioria dos casos ser leve, a COVID-19 pode causar sequelas graves e até morte entre crianças. No Brasil, estudo realizado no Hospital das Clínicas incluiu 66 pacientes com diagnóstico laboratorial de COVID-19 e estudou a apresentação clínica e desfechos de pacientes com e sem SIM-P. Dos pacientes incluídos, 9% tiveram o diagnóstico de SIM-P e destes 67% foram a óbito. Manifestações gastrointestinais e hipoxemia foram significativamente associadas ao desenvolvimento da complicação[22].

A associação entre comorbidades prévias (DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis) e piores desfechos na COVID-19 pediátrica já está bem estabelecida, com vários estudos na faixa etária pediátrica mostrando que aquelas previamente hígidas têm um risco menor de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e morte. Estudo realizado em 46 Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIP) nos Estados Unidos e Canadá mostrou que 83% dos pacientes com COVID-19 admitidos em UTI apresentavam, pelo menos, uma comorbidade, 40% eram crianças com complexidade médica e 23% oncológicas ou imunossuprimidas[23]. Em outro estudo, mais de 3.800 crianças com COVID-19 na

Itália foram incluídas em um levantamento epidemiológico que mostrou associação entre presença de comorbidades e um maior risco de gravidade da doença (OR 2,8 IC95% 1,74-4,48)[24].

Não apenas a presença de comorbidades piora o desfecho da COVID-19 pediátrica, mas há também evidências de que o SARS-CoV-2 pode ter efeitos diretos e indiretos na gênese ou piora do controle de doenças crônicas. A COVID-19 pode, por exemplo, desregular o metabolismo da glicose, complicando o quadro de pacientes diabéticos ou, até mesmo, tendo um efeito diabetogênico[25,26]. Além da vacinação, as principais estratégias de combate à disseminação do vírus se baseiam primariamente no distanciamento social, o que pode levar a um aumento na exposição a fatores de risco para doenças crônicas, como o tabagismo e o sedentarismo. Além disso, *lockdowns* e a priorização dos serviços de saúde ao atendimento da demanda imposta pela pandemia dificultaram o acesso de pacientes com doenças crônicas, prejudicando o controle adequado dessas condições[27].

1.3. Aspectos Sociodemográficos na Pandemia da COVID-19

Além do impacto na saúde, a pandemia da COVID-19 provocou uma séria crise econômica que repercutiu mundialmente, derrubando mercados e aprofundando o abismo entre ricos e pobres[28]. Desde os primeiros meses da pandemia, estudos epidemiológicos vêm demonstrando que a doença afeta desigualmente diferentes grupos sociais, atingindo com maior severidade minorias étnicas e populações com menor grau de desenvolvimento socioeconômico[29,30]. Obviamente, esse padrão não é exclusivo da COVID-19, podendo ser observado para as mais diferentes doenças, mas as repercussões socioeconômicas da pandemia amplificaram essas desigualdades, tornando-as ainda mais perniciosas.

Vários estudos relacionam etnias específicas como fatores de risco para piores desfechos da COVID-19, tanto na população adulta, quanto na pediátrica. Estudo brasileiro com 11.321 casos de COVID-19, incluindo adultos e crianças, trouxe as etnias parda e negra como fator de risco para mortalidade (HR 1,45 IC95% 1,33-1,58 e HR 1,32 IC95% 1,15-1,52; respectivamente)[31]. De maneira similar, relatório do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), incluindo apenas pacientes menores que 18 anos, associou as etnias hispânica e negra a maiores riscos de hospitalização pela doença[32]. O maior risco ao qual minorias étnicas estão expostas (minoria aqui entendida como conceito sociológico, e não numericamente determinado) não tem uma explicação única, sendo mais bem compreendido como o resultado da interação entre múltiplas vulnerabilidades determinadas pelas forças sociais de larga escala que interferem no processo saúde-doença. Negros e pardos têm uma maior dependência do Sistema de Saúde público quando comparados com brancos[31], por exemplo, e têm maior risco para doenças crônicas e mortalidade[33]. Além disso, integram uma proporção maior do grupo de trabalhadores essenciais ou autônomos, que não puderam trabalhar em home-office, estando sujeitos a maior risco de contraírem a doença. Raciocínio semelhante aplica-se a pacientes provenientes de regiões menos socioeconomicamente desenvolvidas, havendo sobreposição considerável entre etnia e desenvolvimento socioeconômico. É importante lembrar que os determinantes sociais da saúde e da doença têm um impacto maior nas crianças, uma vez que elas não têm a capacidade de lutar por si só contra essas desigualdades, dependendo exclusivamente dos seus cuidadores[34].

Além de pardos e negros, estudos realizados em todo o mundo mostram também uma maior vulnerabilidade da população indígena, que tende a ter piores

desfechos e maior mortalidade[35,36]. O Brasil é um país marcado pela negligência governamental com os indígenas, que se reflete como deficiências em múltiplos índices socioeconômicos e de saúde. A mortalidade em crianças e adolescentes indígenas, por exemplo, é consideravelmente maior que em não indígenas[33]. Esse contexto de desigualdades estruturais se traduz em maior vulnerabilidade a doenças: em 2009, por exemplo, a pandemia do Influenza H1N1 devastou tribos indígenas, com uma mortalidade 4,5 vezes maior que na população geral[36]. O atual cenário político do país agrava ainda mais a situação: os índices de desmatamento estão em franca piora, a FUNAI (Fundação Nacional do Índio) foi esvaziada de suas funções e madeireiros ilegais invadem reservas indígenas sem objeção policial[37]. Todo esse contexto ajuda a explicar o maior risco ao qual as populações indígenas estão expostas.

Estudos prévios sobre fatores de risco para mortalidade de COVID-19 na população brasileira também trouxeram a regionalidade como um fator de risco. No estudo de Baqui e colaboradores, estados do Norte do país (regiões Norte e Nordeste) apresentaram um risco de mortalidade maior comparados com pacientes do Sul (Centro-oeste, Sudeste e Sul). Os autores atribuíram esse maior risco à menor disponibilidade dos serviços de saúde e à maior incidência de doenças crônicas na população[31]. É razoável assumir que crianças estejam suscetíveis a essas mesmas condições, e que essa discrepância na mortalidade se mantenha na faixa etária pediátrica.

1.4. O Estudo dos Dados Ausentes (DA)

Na era da Medicina baseada em evidências, os dados têm um papel central, e é a partir de suas análises que derivam os conhecimentos científicos nos quais se

baseiam decisões clínicas e políticas de saúde. Dessa forma, o manejo e a integridade dos dados em pesquisa científica são por si só uma ciência, com princípios e práticas voltados à garantia da preservação das informações coletadas. Dados extraídos com qualidade e isenção são a pedra fundamental da pesquisa científica: se dados de baixa qualidade são utilizados, os resultados e as conclusões serão invariavelmente de baixa qualidade, um princípio jocosamente conhecido como *garbage in, garbage out*.

Um dos problemas mais comuns que afetam a qualidade dos estudos é a perda ou omissão de dados (*missing data* – dados ausentes). Essa perda pode comprometer a representatividade da amostra, reduzir o poder estatístico e enviesar os achados, até mesmo invalidando as conclusões do trabalho[38,39]. Perdas diferenciais, por exemplo, podem implicar sub-representação de determinados grupos, enviesando o tamanho dos efeitos encontrados. As causas para DA em pesquisa científica são múltiplas e incluem desde a ausência de preenchimento pelos participantes, erro na entrada de informações, perda de seguimento de pacientes, mal funcionamento de dispositivos, entre outras[40]. Para contornar esse problema, foi desenvolvida uma miríade de técnicas estatísticas e matemáticas para inferir dados ausentes a partir de padrões, reduzindo os efeitos nocivos que essa perda pode causar nas estimativas.

A maior parte da literatura sobre DA trata justamente destas técnicas e como o pesquisador pode utilizá-las em diferentes esferas de conhecimento, mas poucos tratam do dado perdido como, por si só, uma fonte de informação. Especialmente na área de Saúde, o estudo da distribuição e das variáveis relacionadas à perda de dados pode ser importante fonte de informação sobre desigualdades estruturais e vácuos na abrangência do Sistema de Saúde. Trata-se aqui de ir além do

tratamento do dado ausente, compreendendo os mecanismos por trás de sua ausência como fenômenos informativos cuja apreciação é fundamental.

Assim como, do ponto de vista clínico, vivemos a era da Medicina baseada em evidências, populacionalmente domina o conceito da saúde pública baseada em evidências. Dentro desse conceito, a vigilância em saúde, com a coleta, análise e interpretação sistemática de dados em saúde, é uma ferramenta crítica[41]. Desde a pandemia de Influenza H1N1 em 2009, o Ministério da Saúde realiza vigilância ativa para casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), com os dados compilados no banco SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica) – Gripe. Com a emergência da COVID-19, os pacientes diagnosticados com a doença também foram incluídos no banco, uma importante ferramenta de pesquisa e que embasa políticas públicas para o enfrentamento da pandemia. Dessa forma, compreender onde há falta de dados nesse banco e se há populações em maior risco para perda de dados é importante para evitar uma avaliação equivocada da realidade da pandemia.

1.5. A Teoria da Sindemia

A Teoria da Sindemia foi criada dentro da antropologia médica nos anos 90 por Merril Synger, como uma forma de compreender melhor fenômenos de saúde relacionados ao contexto socioeconômico das populações. Uma das primeiras descrições do fenômeno englobou a epidemia de HIV, em associação com violência urbana e o uso de drogas nos Estados Unidos[42]. De acordo com a teoria, esses fenômenos não seriam apenas concorrentes, uma vez que não são completamente separáveis, constituindo entre si uma relação de interdependência que exacerba seus efeitos deletérios em uma população socialmente vulnerável. Em outras

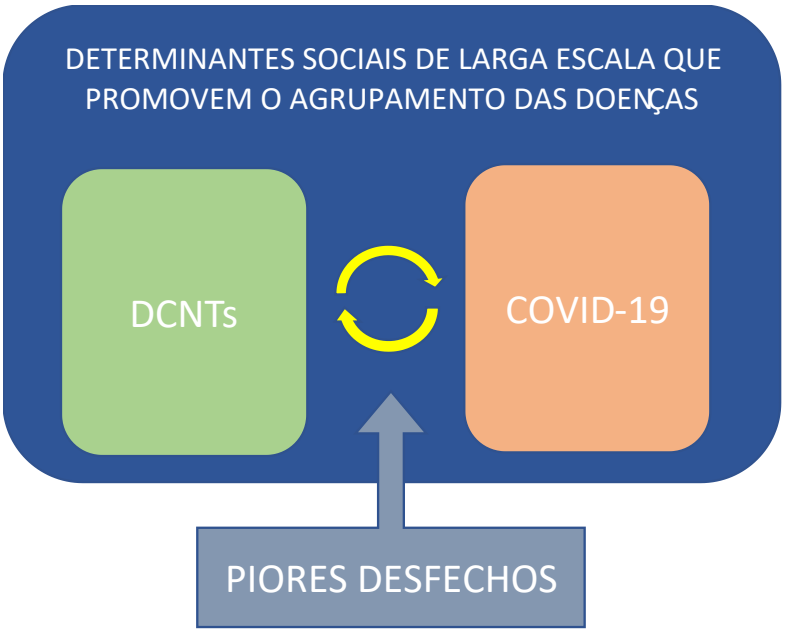
palavras, sindemia seria a agregação de duas ou mais condições de saúde em uma mesma população, havendo entre elas algum grau de interface biológica ou comportamental que exacerba seus efeitos deletérios sobre aquela população. Esse agrupamento de condições de saúde é promovido e acentuado por desigualdades socioeconômicas[43].

O modelo da sindemia extrapola o conceito da multimorbidade para considerar a maneira como condições estruturais sociais e econômicas promovem o agrupamento e interação dessas doenças. Portanto, três conceitos básicos estão por trás da teoria: a interação entre doenças, a concentração de doenças e as forças sociais de larga escala que promovem essa interação e concentração[44]. Um exemplo simples é a coinfecção tuberculose/HIV: indivíduos infectados com ambas as doenças experimentam uma evolução mais rápida das duas condições, devido à interação microbiológica e molecular entre os patógenos. Ao mesmo tempo, essas condições tendem a se agrupar em populações mais pobres, vulneráveis e com menor acesso aos serviços de saúde. Dessa forma, a interação tuberculose/HIV e o contexto social que promove a concentração dessas doenças caracterizam uma sindemia. O conceito, no entanto, não se limita a doenças infecciosas. Doenças crônicas também podem fazer parte de uma sindemia, como a descrita por Emily Mendenhall envolvendo violência, imigração, diabetes tipo 2, depressão e abuso entre mulheres imigrantes mexicanas nos Estados Unidos (sindemia VIDDA, acrônimo em Inglês)[45,46].

Em 2020, Richard Horton propôs que a COVID-19 não seria uma pandemia, mas sim parte de uma sindemia, interagindo com DCNTs. Essa interação, promovida por desigualdades socioeconômicas, determina piores desfechos para ambas as doenças[47] (Figura 1). Em um outro artigo, Ferrinho e colaboradores

defenderam a tese de que a COVID-19 tem uma natureza sindêmica, interagindo com múltiplas doenças, determinantes socioculturais, clima e o meio ambiente[48].

Figura 1- Modelo esquemático da sindemia COVID-19/DCNT



Adaptado de: Singer M, *et al*. The Lancet 2017[43]. DCNT: doenças crônicas não transmissíveis.

2. JUSTIFICATIVA

Apesar de trabalhos prévios já abordarem a sintomatologia e desfechos de crianças com COVID-19, ainda não há estudos que abordem o tema de maneira populacional no Brasil, longitudinalmente, levando em conta a temporalidade da pandemia. Além disso, poucos abordam os fatores de risco socioeconômicos e menos ainda fazem uma análise dos dados perdidos. Essa tese visa a preencher esse vácuo no conhecimento, permitindo uma visão mais completa e contextualizada do impacto da pandemia da COVID-19 nas crianças e adolescentes do país.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Primários

1. Estudar a apresentação clínica e desfechos (óbito, uso de ventilação invasiva, internação em UTI) de crianças internadas pela COVID-19 no Brasil entre 2020 e 2021;
2. Analisar como a presença de comorbidades prévias afeta os desfechos estudados e como essa relação evoluiu ao longo do tempo;
3. Analisar o impacto de variáveis sociodemográficas (etnia, regionalidade, desenvolvimento socioeconômico) sobre os desfechos estudados e como essa relação evoluiu ao longo do tempo;
4. Estudar a distribuição e fatores de risco para perda de dados no banco de dados SIVEP-Gripe, entre crianças internadas por COVID-19 no Brasil.

3.2. Objetivos Secundários

1. Estudar o comportamento da doença em diferentes grupos etários dentro da população pediátrica;
2. Compreender a distribuição da doença pelo país, os estados mais afetados e como a COVID-19 evoluiu geograficamente no que diz respeito às internações pediátricas;
3. Estudar a interação entre COVID-19 e comorbidades prévias à luz da Teoria da Sindemia.

4. MÉTODOS

4.1. Casuística

O estudo analisou o banco de dados SIVEP-Gripe, do Ministério da Saúde. Desde a pandemia de Influenza H1N1 em 2009, o Ministério da Saúde realiza vigilância ativa para casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), sendo a notificação do quadro compulsória. Os dados das notificações compõem o banco SIVEP-Gripe, que conta com mais de 160 campos para cada paciente, incluindo idade, etnia, município de residência, hospital no qual o paciente foi atendido, sintomas, comorbidades, investigação etiológica, tratamento, desfecho, entre outros. O formulário de notificação é padrão (Anexo F), e, geralmente, é preenchido no contexto da hospitalização, embora nem todos os pacientes incluídos no banco tenham sido hospitalizados. No início da pandemia da COVID-19, a doença foi incorporada na rede de vigilância do Influenza e todos os casos notificados foram incluídos no SIVEP-Gripe. Os dados no banco são continuamente revisados, à medida que os casos evoluem. A definição de SRAG adotada pelo Ministério da Saúde para fins de notificação inclui pacientes com síndrome gripal e que apresentem sinais de gravidade, como dispneia, dessaturação e cianose[49].

Nosso estudo incluiu todos os pacientes com menos de 20 anos reportados no banco de 01/01/2020 até 01/01/2022, hospitalizados, com COVID-19 diagnosticado por PCR (*polymerase chain reaction*) ou teste de antígeno (TA) e com desfechos conhecidos. Exclusivamente para a análise de DA, foram incluídos também os pacientes sem desfecho conhecido, uma vez que a perda do dado de desfecho foi um dos objetos de estudo. Foi realizado o

download do banco no dia 07/02/2022, com atualizações reportadas até dia 04/02/2022.

4.2. Variáveis Estudadas

- **Idade**: Foi analisada a idade de cada participante segundo reportada na folha de notificação, dividida em grupos etários: recém-nascido (até 30 dias), lactente (30 dias a 2 anos), criança (2 anos a 10 anos), adolescente jovem (10 anos a 15 anos) e adolescente (15 anos a 20 anos). Este estudo adota a definição de adolescência como a segunda década de vida, conforme preconiza a OMS[50];
- **Sexo**: Foi analisado o sexo de cada individuo, conforme constante no banco de dados;
- **Etnia**: No Brasil, a etnia é autodeclarada e baseada na cor da pele. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) divide a população brasileira em cinco etnias: Branca, Preta, Parda, Amarela e Indígena[51]. O termo pardo se refere a uma mistura de etnias, reflexo da intensa miscigenação que caracteriza a população brasileira. Foram analisadas as etnias conforme registradas na ficha de notificação;
- **Região**: Os estados do país foram agrupados em 5 regiões, conforme a divisão regional do IBGE: Norte (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), Nordeste (Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe), Centro-Oeste (Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) e Sul (Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina);

- **Desenvolvimento socioeconômico**: É sempre desafiador escolher a melhor forma de inferir desenvolvimento socioeconômico em uma determinada população. Índices comumente usados, como o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) ou renda *per capita*, frequentemente, incorrem em excessiva simplificação ou em redundâncias internas. Utilizamos para análise o GeoSES, índice criado por pesquisadores brasileiros especificamente para pesquisas em saúde[52]. O GeoSES usa análise fatorial confirmatória para derivar um índice que engloba 7 dimensões do desenvolvimento socioeconômico: educação, pobreza, mobilidade, riqueza, segregação, renda, e privação a recursos e serviços. Esse índice varia de -1 (menos desenvolvido) a +1 (mais desenvolvido). Foi utilizado o GeoSES da cidade na qual o paciente reside como proxy do desenvolvimento socioeconômico;
- **Sintomas**: Foram estudados os sintomas constantes na folha de notificação: febre, tosse, dor de garganta, dispneia, desconforto respiratório, saturação de oxigênio <95%, diarreia e vômito. O preenchimento adequado da ficha de notificação exige que se marque "1" no campo dos sintomas presentes, "2" no campo dos ausentes e "9" naqueles que forem ignorados. Considerando que a ficha é extensa, é frequente que os notificadores preencham apenas "1" no campo dos sintomas presentes, deixando os demais em branco. Dessa forma, campos em branco foram considerados ausência do sintoma e apenas aqueles preenchidos com "9" foram considerados como sem informação;
- **Comorbidades**: Foram estudadas as comorbidades constantes na folha de notificação: doença cardiovascular crônica, doença hematológica

crônica, doença hepática crônica, asma, diabetes mellitus, doença neurológica crônica, pneumopatia crônica, imunodeficiência/imunodepressão, obesidade ou outras doenças. De maneira similar aos sintomas, o preenchimento adequado da ficha de notificação exige que se marque “1” no campo das comorbidades presentes, “2” no campo das ausentes e “9” naquelas que forem ignoradas. Considerando que a ficha é extensa, é frequente que os notificadores preencham apenas “1” no campo das comorbidades presentes, deixando os demais em branco. Dessa forma, campos em branco foram considerados ausência da comorbidade e apenas aqueles preenchidos com “9” foram considerados como sem informação;

- **Coinfecção**: Foram estudadas coinfecções virais baseado na positivação de PCR ou teste de antígeno para vírus respiratórios, conforme notificado e registrado no banco de dados. Os vírus estudados foram: Vírus Sincicial Respiratório (VSR), Influenza, Parainfluenza 1, Parainfluenza 2, Parainfluenza 3, Parainfluenza 4, Adenovírus, Bocavirus, Metapneumovírus, Rinovírus. Considerando a frequência das coinfecções, para a análise de desfechos, criou-se um grupo “outros vírus respiratórios” que incluiu Parainfluenza 1, Parainfluenza 2, Parainfluenza 3, Parainfluenza 4, Adenovírus, Bocavirus e Metapneumovírus;
- **Evolução temporal**: Baseado na data de início dos sintomas, os dados foram estudados e categorizados nos 2 anos de pandemia: 2020 e 2021. Cumpre observar que o calendário está organizado conforme as semanas epidemiológicas. Logo, o ano de 2020 é considerado a partir

do dia 29/12/2019 até 02/01/2021 enquanto o ano de 2021 vai do dia 03/01/2021 a 01/01/2022;

- **Desfechos**: Os desfechos clínicos estudados foram mortalidade intra-hospitalar por SRAG, internação em UTIP e ventilação mecânica invasiva. Para análise da perda de dados, estudamos a perda de dados étnicos e a perda do dado "evolução", correspondente ao desfecho do paciente (desfecho desconhecido ou campo não preenchido).

4.3. Análise Estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios padrão, em caso de possuírem distribuição gaussiana; do contrário, como medianas e intervalos interquartis. Para a análise descritiva, foram calculados coeficientes de internação e óbito por 1.000.000 de habitantes para cada estado e região do país. Além disso, foi calculada a proporção de óbitos entre pacientes internados por COVID-19 também por estados e regiões. Modelos lineares generalizados (GLM) mistos multinível foram construídos para calcular a razão de chances (Odds Ratio – OR) e os intervalos de confiança (IC95%) entre exposição e desfecho. Consideramos o município em que o paciente vive e a unidade de saúde em que foi atendido como efeitos aleatórios, de modo a não violar o princípio da independência[53,54]. Embora a análise de sobrevida pudesse ser uma escolha melhor, uma vez que permite incluir dados censurados, notamos inconsistências no registro de datas no banco de dados, nos levando a optar pelo GLM. Realizamos, inicialmente, uma análise bruta, seguida de modelos ajustados para confundidores (sexo, idade,

GeoSES, etnia, região). Considerando a ampla faixa de idade incluída e o comportamento biológico diferente entre crianças e adolescentes, os modelos finais foram apresentados separadamente para pacientes com dez anos ou menos e paciente com mais de dez anos.

A probabilidade de ocorrer um erro alfa foi fixada em 5%. O processamento e análise dos dados foram realizados na 16ª versão do STATA (Data Analysis and Statistical *software*).

4.4. Considerações Éticas

O estudo foi submetido à análise pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq) e aprovado (CAAE: 33118820.0.0000.0068) (Anexo E).

5. RESULTADOS

5.1. O Banco SIVEP-Gripe e a Casuística Analisada

Até 01/01/2022, o banco SIVEP-Gripe contava com 241.926 casos em menores que 20 anos. As características sociodemográficas e os desfechos desses casos estão descritos na Tabela 1. Nota-se uma maior proporção de indivíduos do sexo masculino, menores que 10 anos e da região Sudeste. Chama a atenção mais de 20% de perda da informação étnica, assim como, perdas consideráveis nos desfechos. Pouco mais de 20% dos pacientes necessitaram de internação em UTIP, 7% de ventilação mecânica e próximo a 3% foram a óbito por SRAG. Outro dado que chama a atenção é a baixa proporção de pacientes com causa da SRAG definida: 64,53% foram classificados como SRAG não especificada, e 10% tem dado ausente. Vale destacar que, para fins de classificação dos casos, são considerados casos COVID-19 aqueles que preencham critério laboratorial (PCR, teste de antígeno ou teste sorológico) ou critérios epidemiológicos de contato.

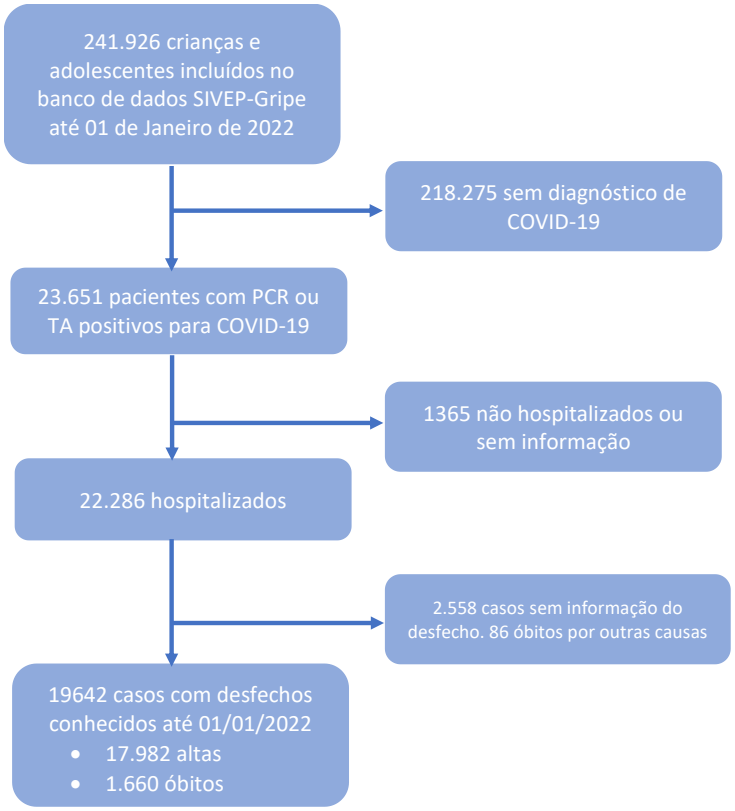
Tabela 1- Características demográficas e desfechos das crianças e adolescentes incluídos no banco de dados SIVEP-Gripe nos anos de 2020 e 2021

Característica		N	%
Sexo	Masculino	131.183	54,22
	Feminino	110.521	45,68
	“Indeterminado”	222	0,09
Grupo Etário	0-30d	11.891	4,92
	30d-2a	94.160	38,92
	2a-10a	95.505	39,48
	10a-15a	15.544	6,43
	15a-20a	24.826	10,26
Etnia	Branco	79.859	33,01
	Preto	8.243	3,41
	Amarelo	1.291	0,53
	Pardo	102.162	42,23
	Indígena	1.302	0,54
	DA	49.065	20,28
Região	Norte	15.802	6,53
	Nordeste	53.941	22,3
	Centro-Oeste	18.459	7,63
	Sudeste	121.519	50,23
	Sul	32.205	13,31
	Não reportada	33	0,01
UTIP	Sim	50.822	21,01
	Não	153.477	63,44
	DA	37.627	15,56
Ventilação	Invasiva	17.268	7,14
	Não invasiva	91.898	37,99
	Não fez uso	89.701	37,08
	DA	43.059	17,8
Desfecho	Óbito SRAG	6.463	2,67
	Óbito por outra causa	1.200	0,5
	Cura	184.558	76,29
	DA	49.705	20,55
Classificação final do caso	SRAG por Influenza	2.723	1,13
	SRAG por outro vírus respiratório	19.878	8,22
	SRAG por outro agente etiológico	1.108	0,46
	SRAG não especificado	156.119	64,53
	SRAG por COVID-19	37.760	15,61
	DA	24.338	10,06

Dados extraídos de todos os pacientes reportados no banco, inclusive com SRAG por causas não relacionadas à COVID-19 e causas desconhecidas. DA: dados ausentes; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; SRAG: síndrome respiratória aguda grave.

Dos pacientes descritos acima, apenas 23.651 possuíam diagnóstico de COVID-19 por PCR ou TA. Excluídos os pacientes não hospitalizados e aqueles sem informação do desfecho ou com óbito por causa diferente de SRAG, foram incluídos na análise 19.642 pacientes, 8.414 (42,84%) do ano de 2020 e 11.228 (57,16%) do ano de 2021 (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma dos pacientes incluídos no banco de dados



PCR: polymerase chain reaction; TA: teste de antígeno para SARS-CoV-2

5.2. Características Sociodemográficas

As principais características sociodemográficas dos pacientes incluídos na análise, estratificadas por ano e excluídos DA, estão descritas na Tabela 2. Nota-se uma predominância de internações entre pacientes menores que 10 anos, especialmente entre os com 30 dias a 2 anos de vida. A distribuição étnica variou significativamente de 2020 para 2021, com maior proporção de pretos e pardos em 2020. Como esperado, a região Sudeste responde pela maior proporção de casos, e nota-se também um aumento significativo na média de GeoSES dos pacientes acometidos em 2021. Também houve uma diferença significativa na distribuição espacial por regiões entre os anos, com uma queda na proporção de casos nas regiões Norte e Nordeste.

Tabela 2 - Características sociodemográficas dos pacientes incluídos na análise, por ano

Característica		**2020 N (%)**	**2021 N(%)**	**Geral N(%)**
Sexo	Masculino	4.366 (51,9)	5.865 (52,3)	10.231 (52,1)
	Feminino	4.044 (48,1)	5.335 (47,7)	9.399 (47,9)
Grupo Etário†	0-30d	466 (5,5)	465 (4,2)	931(4,7)
	30d-2a	2.568 (30,5)	3.461 (30,8)	6.029 (30,7)
	2a-10a	2.612 (31,1)	2.998 (26,7)	5.610 (28,6)
	10a-15a	872 (10,4)	1.103 (9,8)	1.975 (10.1)
	15a-20a	1.896 (22,5)	3.201 (28,5)	5.097 (25,9)
Etnia†	Branco	2.546 (38,7)	4.519 (50,1)	7.065 (45,3)
	Preto	279 (4,2)	334 (3,7)	613 (3,9)
	Amarelo	52 (0,8)	68 (0,7)	120 (0,8)
	Pardo	3.627 (55,2)	4.050 (44,9)	7.677 (49,2)
	Indígena	70 (1,1)	56 (0,6)	126 (0,8)
Região†	Norte	861 (13,1)	543 (6)	1.404 (9)
	Nordeste	1.721 (26,2)	1.381 (15,3)	3.102 (19,9)
	Centro-Oeste	486 (7,4)	946 (10,5)	1.432 (9,2)
	Sudeste	2.779 (42,3)	4,359 (48,3)	7.138 (45,7)
	Sul	727 (11)	1.798 (19,9)	2.525 (16,2)
GeoSES*	Média	-0,1028	-0,0406	-0,0672

Frequências expressas em número e porcentagem, em cada ano separadamente e nos dois anos. †: Diferença de distribuição entre anos significativa (Chi-quadrado p<0,001). *Diferença de médias entre anos significativa (Kwallis p<0,001).

5.3. Sintomatologia, Doenças Prévias e Desfechos

Os sintomas reportados, doenças prévias e desfechos dos pacientes incluídos na análise, estratificado por ano e excluídos DA, estão descritos na Tabela 3. Nota-se que febre, tosse e dispneia foram os sintomas mais referidos, com um aumento significativo na proporção de pacientes com tosse e dispneia em 2021 quando comparado com 2020. Sintomas gastrointestinais também são reportados por uma parcela significativa dos pacientes. Na análise dos dois anos, 35% dos pacientes internados apresentavam alguma comorbidade, sendo a asma e as doenças neurológicas as mais comuns. Para quase todas as comorbidades, houve alterações significativas nas proporções de acometidos na comparação anual, destacando-se o aumento de quase 3 vezes na proporção de pacientes obesos e a redução pela metade daqueles com imunodepressão e doenças hematológicas. Na análise geral, pouco mais que 30% dos pacientes necessitaram de internação em UTIP, e próximo a 12% necessitaram de ventilação invasiva, com uma mortalidade de 8,5%. Comparando os dois anos, houve um aumento significativo na proporção de pacientes em UTIP, mas com redução da mortalidade.

Tabela 3- Apresentação clínica, antecedentes patológicos e desfechos dos pacientes incluídos na análise, por ano

Característica		2020 N(%)	2021 N(%)	p	Geral %
Sintomas	Febre	5.659 (67,9)	7.381 (66,3)	0,019	67
	Tosse	4.888 (58,7)	7.362 (66,1)	<0,001	62,9
	Dispneia	4.196 (50,4)	5.917 (53,2)	<0,001	52
	Desconforto respiratório	3.905 (47)	5.315 (47.8)	0,28	47,5
	Dessaturação	2.873 (34,8)	4.987 (44,9)	<0,001	40,6
	Vômito	1.415 (17,2)	1.893 (17,1)	0,95	17,1
	Diarreia	1.262 (15,3)	1.520 (13,8)	0,003	14,4
	Odinofagia	1.313 (16,1)	1.580 (14,5)	0,002	15,2
Doenças Crônicas	Com comorbidade	3.110 (37,4)	3.736 (33,6)	<0,001	35,2
	Doença Cardiovascular	340 (4,1)	398 (3,6)	0,07	3,8
	Asma	620 (7,4)	684 (6,1)	<0,001	6,7
	Diabetes	210 (2,5)	239 (2,1)	0,09	2,3
	Doença Pulmonar	186 (2,2)	198 (1,8)	0,025	2
	Obesidade	144 (1,7)	542 (4,9)	<0,001	3,5
	Imunodepressão	413 (4,9)	231 (2,1)	<0,001	3,3
	Doença Neurológica	451 (5,4)	576 (5,2)	0,482	5,3
	Doença Renal	134 (1,6)	117 (1,1)	0,001	1,3
	Doença Hepática	47 (0,6)	48 (0,4)	0,190	0,5
	Doença Hematológica	187 (2,2)	140 (1,2)	<0,001	1,7
	Outras Morbidades	1,471 (17,6)	1,740 (15,6)	<0,001	16,4
Desfechos	Internação em UTIP	2.273 (29,9)	3.329 (32,3)	0,001	31,3
	Ventilação Invasiva	904 (12,6)	1.256 (12,6)	0,937	12,6
	Óbito	755 (9)	905 (8,1)	0,023	8,5

Resultados em frequências e porcentagens para os anos de 2020 e 2021 separadamente, e apenas em porcentagens para a população dos dois anos. p: teste de chi-quadrado, entre os anos. UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica.

A presença de coinfecção viral na população analisada está descrita na Tabela 4. Nota-se uma baixa prevalência de coinfecção diagnosticada nos pacientes hospitalizados, sendo o VSR responsável pela maior proporção de casos, seguido pelo Rinovírus e Influenza. Temporalmente, o ano de 2021 apresentou uma proporção maior de coinfecção que 2020.

Tabela 4- Presença de coinfecção com outros vírus respiratórios entre crianças e adolescentes hospitalizados por COVID-19 no Brasil em 2020 e 2021

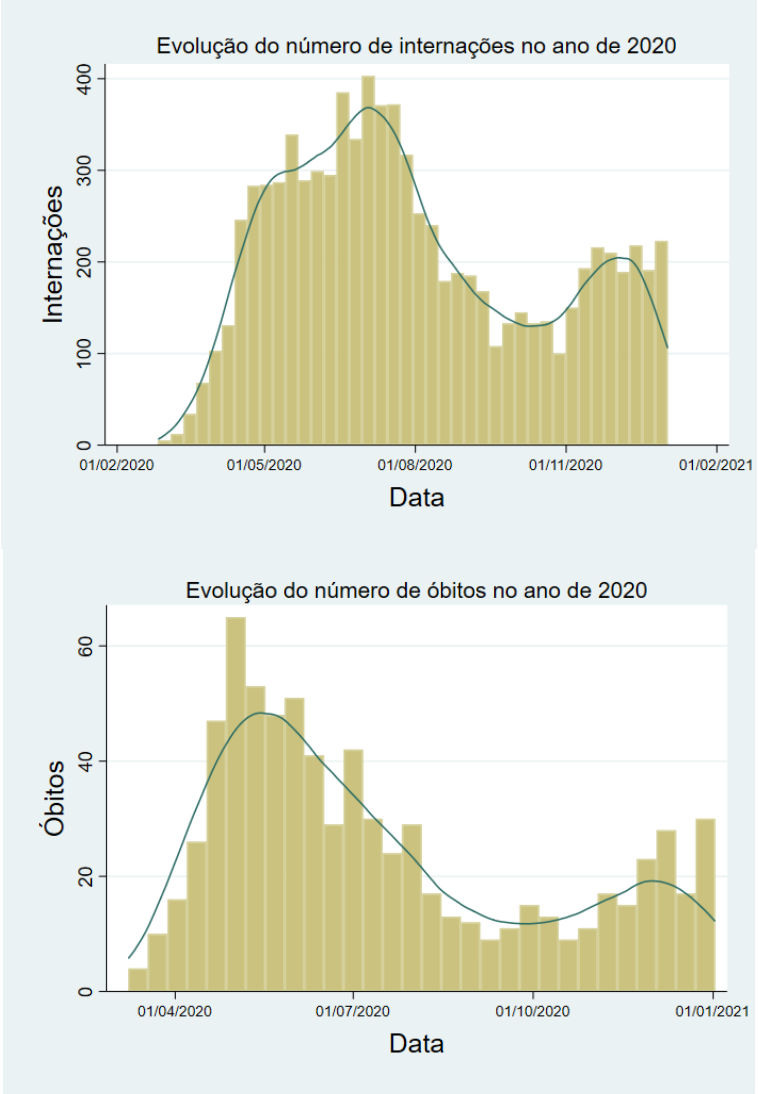
Vírus	2020 N(%)	2021 N(%)	Geral %
VSR	30 (0,36)	265 (2,36)	1,50
Influenza	12 (0,14)	26 (0,23)	0,19
Parainfluenza 1	0	14 (0,12)	0,07
Parainfluenza 2	0	2 (0,02)	0,01
Parainfluenza 3	0	11 (0,10)	0,06
Parainfluenza 4	0	1 (0,01)	0,01
Metapneumovírus	1 (0,01)	1 (0,01)	0,01
Bocavírus	1 (0,01)	12 (0,11)	0,07
Adenovírus	8 (0,1)	9 (0,08)	0,09
Rinovírus	25 (0,30)	103 (0,92)	0,65
TOTAL*	74 (0,88)	405 (3,61)	2,44

Resultados em frequências e porcentagens, para os anos de 2020 e 2021 separadamente, e apenas em porcentagens para os dois anos. *Coinfecções com mais de um vírus contando apenas como um caso. VSR: Vírus Sincicial Respiratório.

5.4. Distribuição Espacial e Temporal

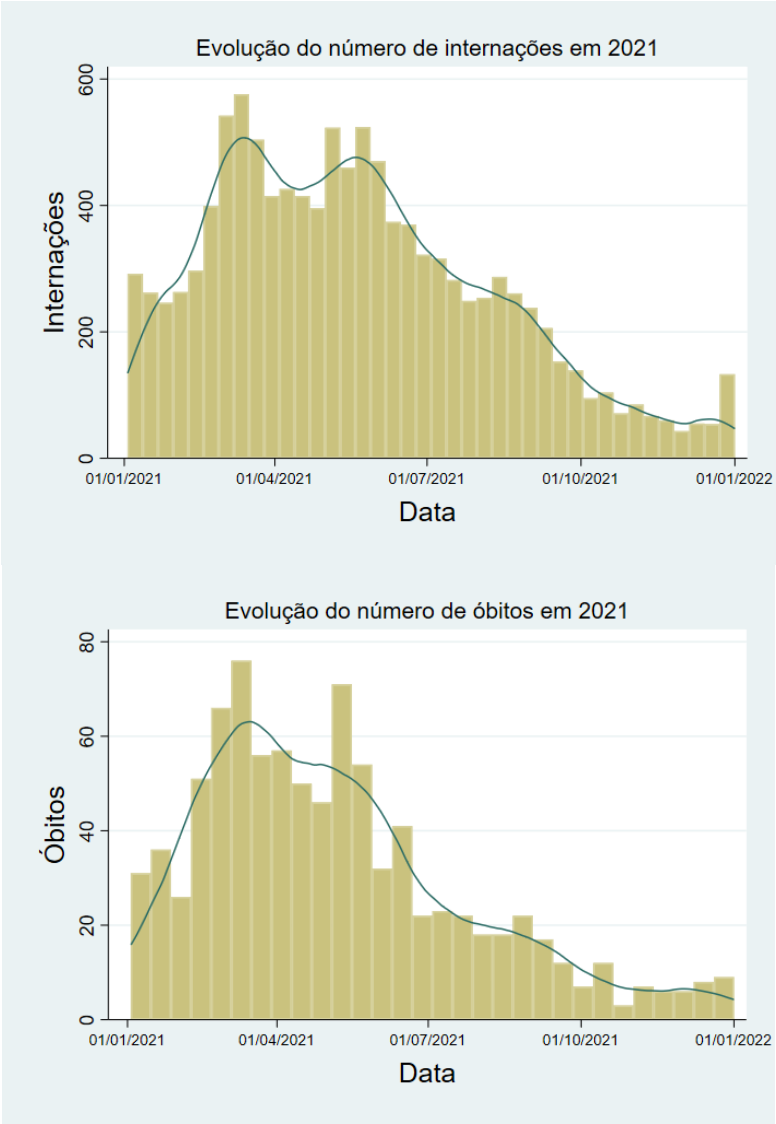
A evolução temporal no número de internações e óbitos por COVID-19 em crianças e adolescentes está ilustrada nas Figura 3 (ano de 2020) e 4 (ano de 2021). Em 2020, nota-se um pico inicial no número de casos e óbitos por volta de maio e junho, seguida por uma queda nas curvas, que volta a apresentar aumento no final do ano. Esse aumento se manteve em 2021, originando um novo pico de março a maio, com número maior de casos que o visto em 2020. Após esse pico, houve uma redução considerável no número de internações e óbitos, que se manteve em níveis baixos até o final de 2021.

Figura 3 – Evolução do número de internações e óbitos por COVID-19 em crianças e adolescentes no ano de 2020



Fonte: SIVEP-Gripe

Figura 4 – Evolução do número de internações e óbitos por COVID-19 em crianças e adolescentes no ano de 2021



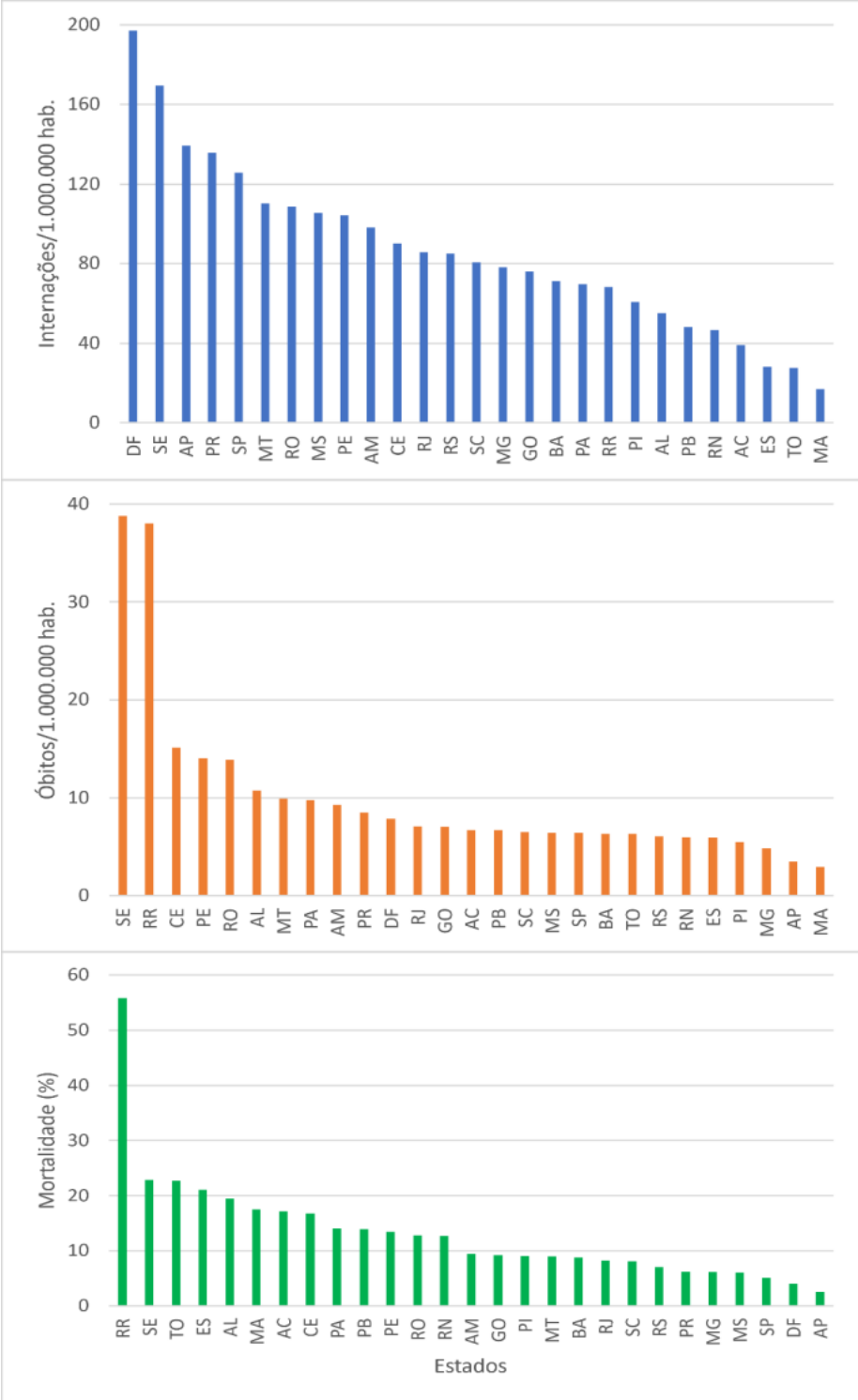
Fonte: SIVEP-Gripe

A distribuição espacial da doença no Brasil, por estados e regiões, está ilustrada nas Figuras 5 e 6 e nas Tabelas 10 a 12 (Anexo A). O Distrito Federal se destaca no número de internações relativas à população, com quase 200 internações para cada milhão de habitantes. No outro extremo, o Maranhão apresentou apenas 17 internações para cada milhão de habitantes. Em relação a óbitos, Sergipe e Roraima lideram com quase 40 óbitos para cada milhão de

habitantes, 5 vezes a média dos outros estados. Quanto à mortalidade, Roraima também se destaca, com 55% de óbitos entre os pacientes internados, proporção muito superior aos outros estados. O Amapá apresentou a menor mortalidade entre internados, de 2,5%. Na análise por região, nota-se um maior número de internados relativo à população no Norte e Nordeste, mas com maior número relativo de óbitos e maior mortalidade.

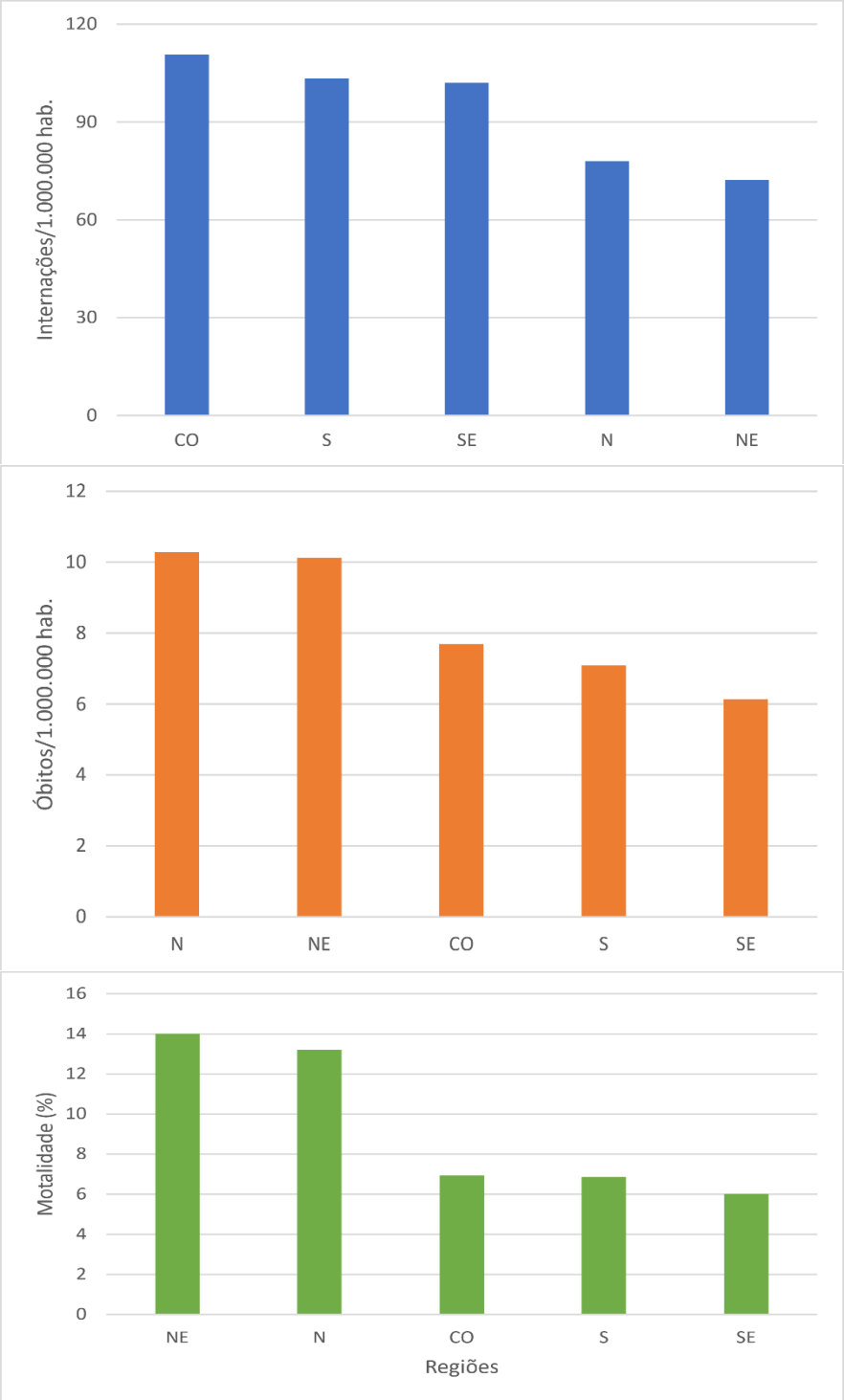
A Figura 7 une a análise da distribuição espacial e temporal, mostrando o comportamento da pandemia ao longo dos anos nas diferentes regiões do país. Houve uma redução no número de internações no Norte e Nordeste em 2021 quando comparado com 2020, acompanhada também de uma queda no número de óbitos. Analisando-se a mortalidade entre internados, nota-se uma proporção muito maior de óbitos nas regiões Norte e Nordeste, e um aumento na proporção de óbitos nas regiões Norte e Sudeste na comparação entre anos.

Figura 5 - Coeficiente de internações e óbitos relativos à população e mortalidade entre internados (óbitos/internações) por estado. Pacientes com menos de 20 anos internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021



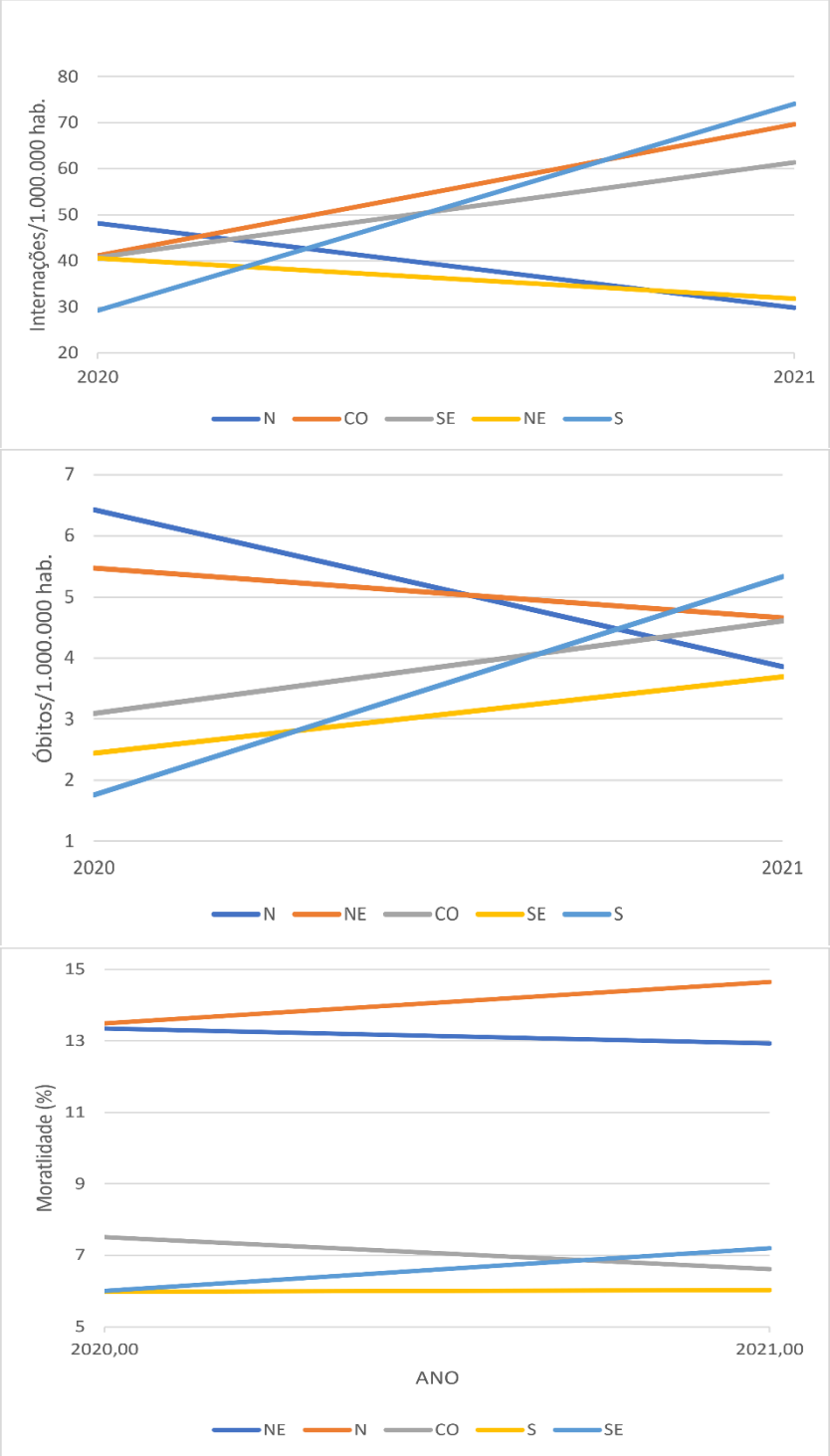
Fonte: SIVEP-Gripe. Inclui apenas pacientes diagnosticados por PCR ou teste de antígeno e com desfechos conhecidos.

Figura 6 - Coeficiente de internações e óbitos relativos à população e mortalidade entre internados (óbitos/internações) por região do país. Pacientes com menos de 20 anos internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021.



Fonte: SIVEP-Gripe. Inclui apenas pacientes diagnosticados por PCR ou teste de antígeno e com desfechos conhecidos.

Figura 7 - Evolução do coeficiente de internações e óbitos relativos à população e da mortalidade entre internados (óbitos/ internações) por região, ao longo dos anos de 2020 e 2021. Pacientes com menos de 20 anos internados por COVID-19.



Fonte: SIVEP-Gripe. Inclui apenas pacientes diagnosticados por PCR ou teste de antígeno e com desfechos conhecidos.

5.5. Fatores de Risco Clínicos

Inicialmente, descrevemos a frequência e porcentagem de cada desfecho por grupos etários, incluindo também a média e mediana de idade dos pacientes acometidos por cada um dos desfechos (Tabela 5). Nota-se uma curva em “U” na ocorrência dos desfechos estudados por faixa etária, com uma menor proporção entre crianças de 2 a 10 anos. Posteriormente, analisamos o impacto da idade e do sexo sobre os desfechos, dividido em grupos etários. A Tabela 6 descreve essa análise, realizada na população geral estudada (2020 e 2021). Novamente, crianças de 2 a 10 anos estão relativamente protegidas dos desfechos, que têm maior chance de ocorrência entre recém-nascidos e adolescentes. Esse comportamento manteve-se no modelo ajustado pela presença de comorbidades. Não houve relação entre sexo e nenhum dos desfechos estudados, para nenhum dos grupos etários.

Tabela 5- Número e porcentagem de pacientes para cada desfecho estudado, seguido da média e mediana de idade, por grupos etários. Pacientes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021.

Grupos Etários	**Internação em UTIP**		**VM Invasiva**		**Óbito**	
	N (%)	**Média (Mediana)**	**N (%)**	**Média (Mediana)**	**N (%)**	**Média (Mediana)**
0-30d	435 (52,2)	5,6d (1d)	168 (20,9)	4,4d (0d)	127 (13,6)	4,2d (0d)
30d-2a	1676 (30,7)	6m4d (5m)	624 (11,9)	5m20d (4m)	466 (7,7)	5m23d (5m)
2a-10a	1459 (28,5)	5a4m(5a)	492 (10,1)	5a5m (5a)	294 (5,2)	5a4m (5a)
10a-15a	609 (33,7)	12a6m(13a)	232 (13,5)	12a8m (13a)	185 (9,4)	12a10m (13a)
15a-20a	1423 (31,3)	17a4m(18a)	644 (14,1)	17a4m (17a)	588 (11,5)	17a4m (18a)

Resultados em frequências e porcentagens, seguidas pelas médias e medianas de idade, dentro de cada grupo etário. UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; VM: ventilação mecânica.

Tabela 6 - Chance de internação em UTIP, necessidade de ventilação mecânica invasiva e óbito em função da idade e sexo entre crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021

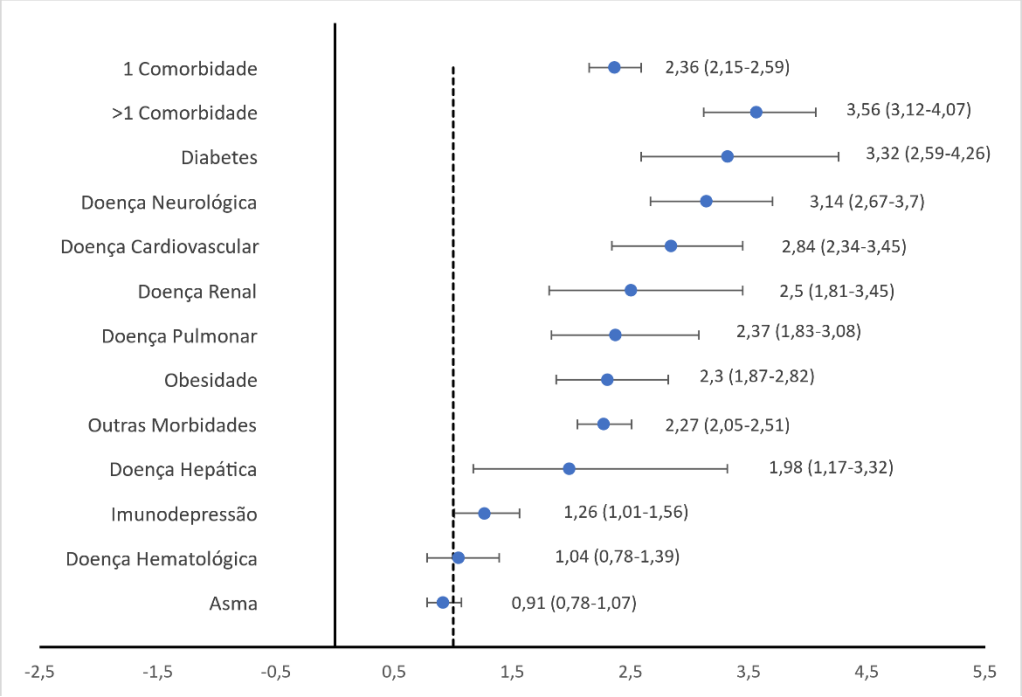
Grupos	Modelo Bruto			Modelo Ajustado		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	p
UTIP						
2a-10a	1	-	-	1	-	-
0-30d	3,75	3,10-4,53	<0,001	4,50	3,71-5,45	<0,001
30d-2a	1,19	1,07-1,31	<0,001	1,43	1,29-1,59	<0,001
10a-15a	1,37	1,19-1,58	<0,001	1,30	1,13-1,5	<0,001
15a-20a	1,14	1,02-1,28	0,02	1,15	1,03-1,29	0,02
Sexo Feminino (<10a)	0,99	0,89-1,10	0,89	1,00	0,89-1,11	0,95
Sexo Feminino (>10a)	0,90	0,80-1,02	0,09	0,93	0,82-1,05	0,23
VM Invasiva						
2a-10a	1	-	-	1	-	-
0-30d	2,44	1,96-3,04	<0,001	3,01	2,41-3,76	<0,001
30d-2a	1,22	1,07-1,40	0,01	1,57	1,36-1,80	<0,001
10a-15a	1,40	1,17-1,68	<0,001	1,31	1,09-1,58	0,01
15a-20a	1,44	1,25-1,66	<0,001	1,52	1,32-1,75	<0,001
Sexo Feminino (<10a)	0,99	0,87-1,13	0,92	0,98	0,86-1,12	0,75
Sexo Feminino (>10a)	0,89	0,77-1,04	0,15	0,93	0,80-1,08	0,35
Óbito						
2a-10a	1	-	-	1	-	-
0-30d	3,11	2,40-4,02	<0,001	4,11	3,15-5,37	<0,001
30d-2a	1,58	1,34-1,87	<0,001	2,18	1,83-2,60	<0,001
10a-15a	1,97	1,59-2,44	<0,001	1,80	1,44-2,26	<0,001
15a-20a	2,46	2,08-2,92	<0,001	2,67	2,24-3,18	<0,001
Sexo Feminino (<10a)	1,06	0,90-1,25	0,48	1,05	0,89-1,24	0,58
Sexo Feminino (>10a)	0,92	0,79-1,09	0,34	0,95	0,81-1,13	0,59

Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios. Resultados em *odds ratio* (OR) seguido pelo intervalo de confiança de 95% (IC95%) e valor p. Para os grupos etários, modelo bruto com ajuste apenas por sexo, enquanto o modelo ajustado inclui ajuste pela presença de comorbidades. Para sexo, modelos tendo como referência o sexo masculino; modelo bruto sem ajuste, enquanto o ajustado inclui ajuste pela presença de comorbidades. UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; VM: ventilação mecânica.

As análises de comorbidades prévias como fatores de risco para piores desfechos em crianças internadas por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021 estão ilustradas nas Figuras 8 a 10. As Tabelas 13 e 14 (Anexo B) ilustram as

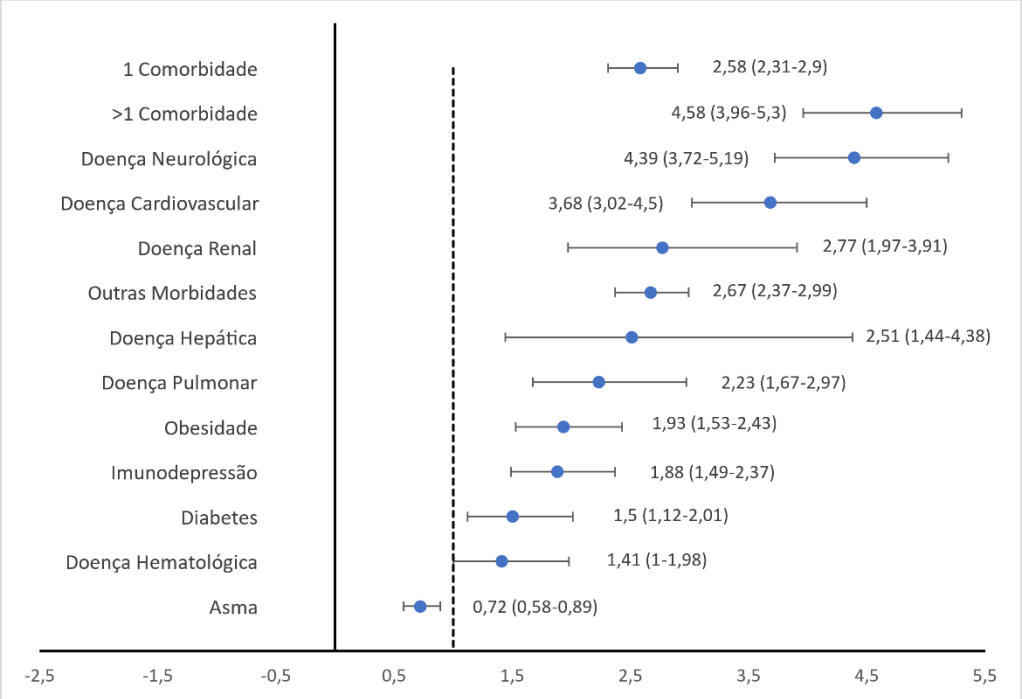
análises em cada ano separadamente. Observa-se que, para os três desfechos estudados, a quase totalidade das comorbidades configura fator de risco. A presença de multimorbidade, por exemplo, confere uma chance de óbito quase 10 vezes maior na comparação com crianças hígidas. Uma interessante exceção é a asma, que aparece como fator protetor para mortalidade e uso de ventilação invasiva.

Figura 8- Chance de internação em UTIP em função de comorbidades em crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021



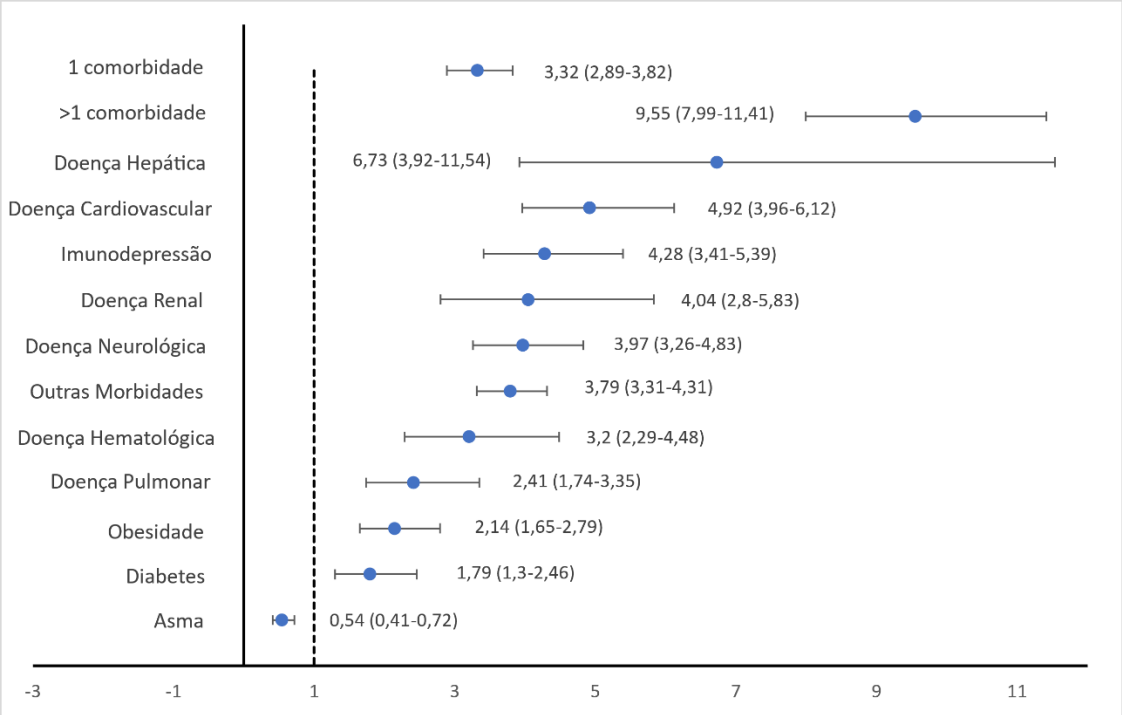
Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste por sexo e grupo etário. Resultados em *odds ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança de 95%. UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica.

Figura 9- Chance de ventilação mecânica invasiva em função de comorbidades em crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021



Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste por sexo e grupo etário. Resultados em *odds ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança de 95%.

Figura 10- Chance de óbito em função de comorbidades em crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021



Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste por sexo e grupo etário. Resultados em *odds ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança de 95%.

A Tabela 7 traz os resultados da análise de coinfecções virais como fatores de risco para piores desfechos em crianças e adolescentes internados por COVID-19 em 2020 e 2021. Nota-se que, entre crianças, a coinfecção com VSR ou rinovírus confere maior risco para internação em UTIP, mas não para ventilação mecânica ou óbito. Não há outras relações estatisticamente significativas entre as coinfecções virais estudadas e os desfechos dos pacientes incluídos na análise.

Tabela 7- Associação entre coinfecção viral e desfechos negativos em internações pediátricas por COVID-19 em 2020 e 2021

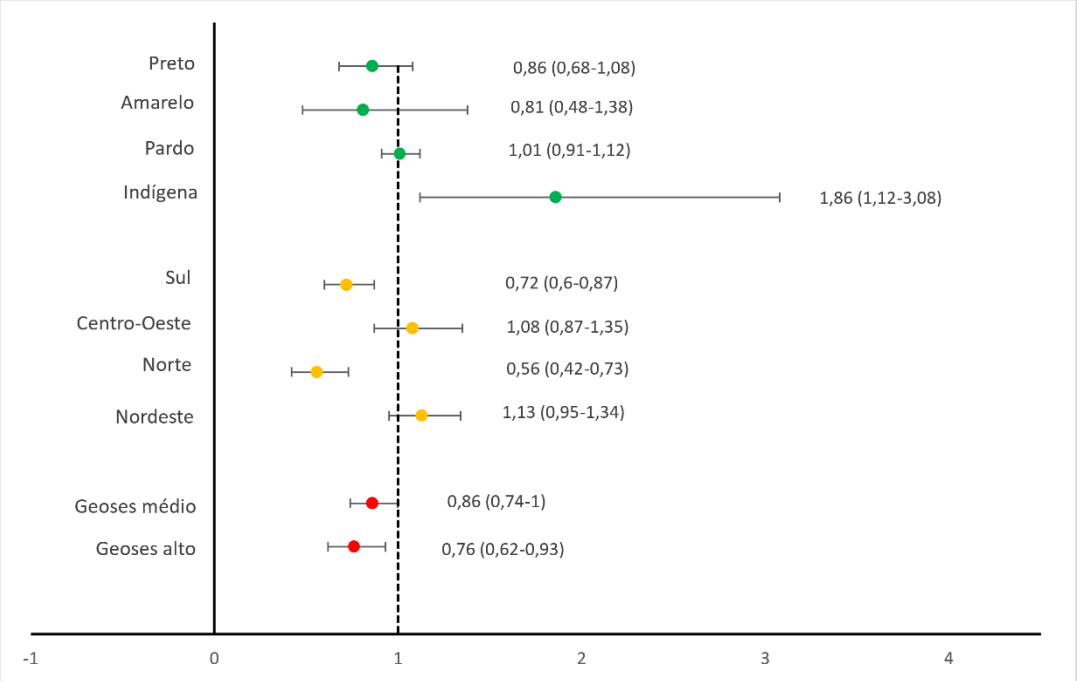
Fator de risco	Internação em UTIP			Uso de ventilação invasiva			Mortalidade intra-hospitalar		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<10 anos									
VSR	1,44	1,04-2,00	0,03	1,23	0,80-1,90	0,34	0,61	0,29-1,28	0,19
Influenza	1,04	0,37-2,91	0,94	0,56	0,12-2,68	0,47	0,75	0,14-4,13	0,74
Rinovírus	1,76	1,03-2,98	0,04	1,51	0,81-2,79	0,19	0,45	0,14-1,39	0,16
Outros vírus respiratórios	1,64	0,76-3,52	0,20	1,98	0,83-4,77	0,12	0,29	0,03-2,61	0,27
>10 anos									
VSR	0,69	0,05-9,19	0,78	*			*		
Influenza	2,49	0,23-26,42	0,45	*			1,97	0,15-26,65	0,60
Rinovírus	0,61	0,14-2,66	0,51	0,41	0,05-3,59	0,42	*		
Outros vírus respiratórios	2,89	0,28-29,45	0,37	2,12	0,18-25,13	0,55	*		

Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste por sexo e presença de comorbidades. Resultados em *odds ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% e valor p, apresentados por faixa etária. * sem casos reportados.

5.6. Fatores de Risco Sociodemográficos

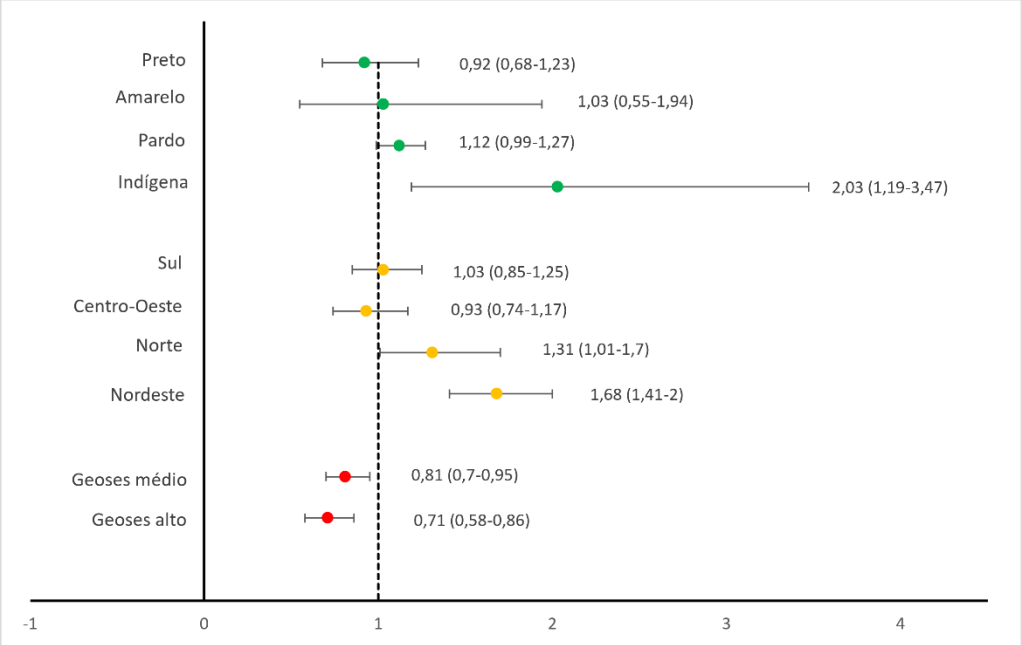
A análise de características sociodemográficas como fatores de risco para piores desfechos em crianças internadas por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021 está ilustrada nas Figuras 11 a 13. Observa-se que a população indígena está em maior risco tanto para internação em UTIP quanto para necessidade de ventilação mecânica invasiva e óbito, quando comparada com a etnia branca. Pardos têm uma chance de óbito quase 50% maior em comparação com brancos. As regiões Norte e Nordeste também configuram fator de risco para óbito, quando comparadas com a região Sudeste. Pacientes que vivem em cidades com melhor desenvolvimento socioeconômico (tercis médio e alto do GeoSES) estão relativamente protegidos de desfechos desfavoráveis, quando comparados aos pacientes que vivem em cidades com menor GeoSES.

Figura 11- Chance de internação em UTIP em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021



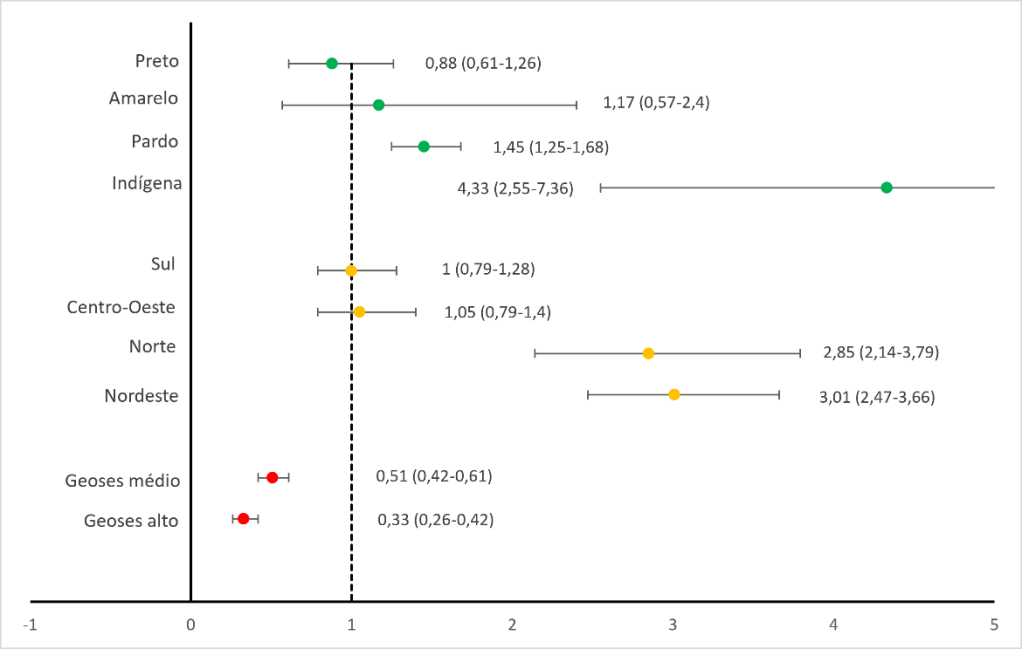
Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste para sexo e grupo etário. Resultados em *odds ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança de 95%. Etnia de referência: branca. Região de referência: Sudeste. GeoSES de referência: tercil com menor GeoSES.

Figura 12- Chance de ventilação mecânica invasiva em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021



Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste para sexo e grupo etário. Resultados em *odds ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança de 95%. Etnia de referência: branca. Região de referência: Sudeste. GeoSES de referência: tercil com menor GeoSES.

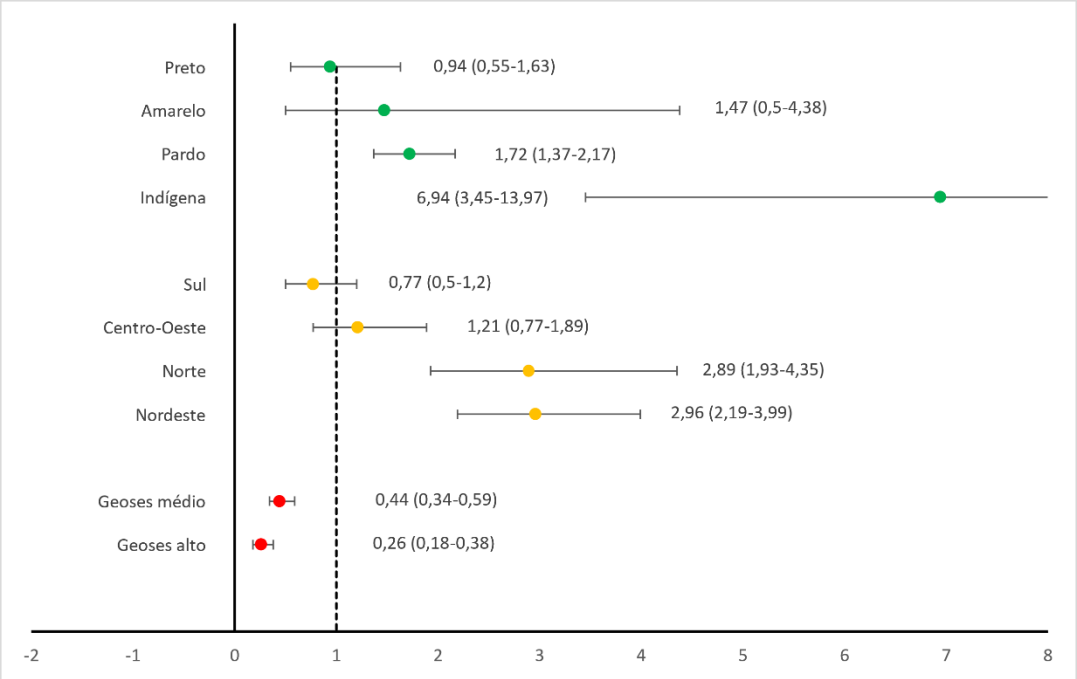
Figura 13- Chance de óbito em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021



Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste para sexo e grupo etário. Resultados em *odds ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança de 95%. Etnia de referência: branca. Região de referência: Sudeste. GeoSES de referência: tercil com menor GeoSES.

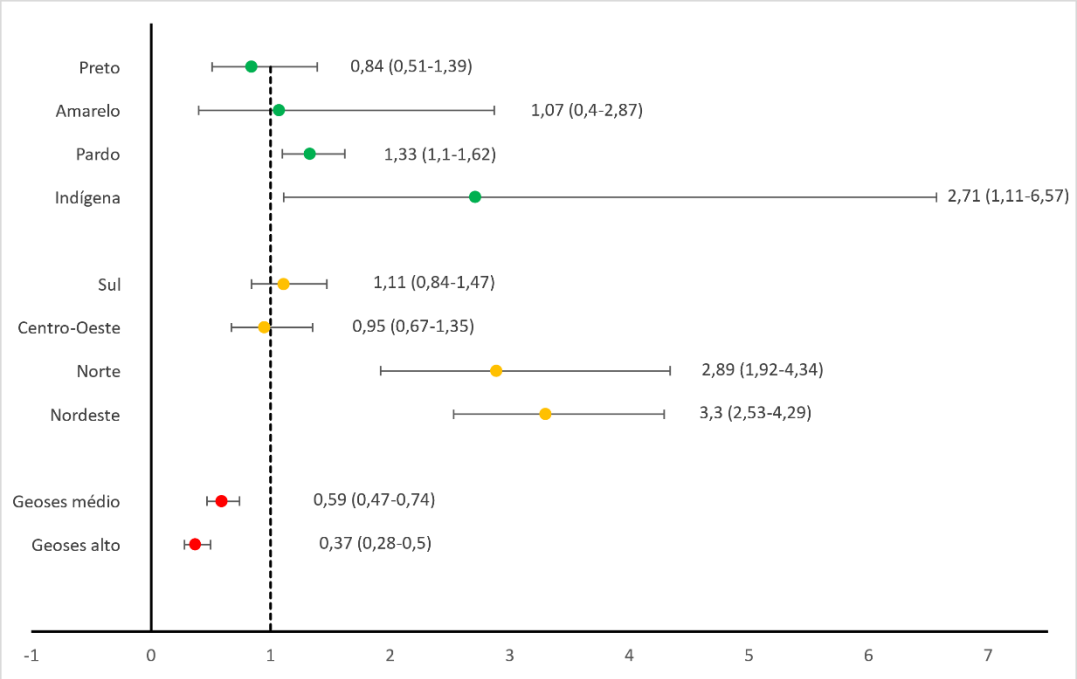
Na análise da mortalidade estratificada por ano (Figuras 14 e 15), nota-se uma redução da chance de óbito na população parda (OR 1,72 para 1,33) e principalmente indígena (OR 6,94 para 2,71). As regiões Norte e Nordeste se mantiveram como fator de risco, enquanto o efeito protetor de morar em cidades mais desenvolvidas foi mantido.

Figura 14- Chance de óbito em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 no ano de 2020



Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste para sexo e grupo etário. Resultados em *odds ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança de 95%. Etnia de referência: branca. Região de referência: Sudeste. GeoSES de referência: tercil com menor GeoSES.

Figura 15- Chance de óbito em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 no ano de 2021



Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste por sexo e grupo etário. Resultados em *odds ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança de 95%. Etnia de referência: branca. Região de referência: Sudeste. GeoSES de referência: tercil com menor GeoSES.

As Tabelas 15 e 16 (Anexo C) trazem a associação entre variáveis sociodemográficas e o risco de ventilação mecânica e internação em UTIP, ano a ano. No que diz respeito às internações em ambiente de terapia intensiva, nenhuma das etnias apresentou diferença estatisticamente significativa da etnia branca nos dois anos, mas nota-se uma tendência a significância mais expressiva das etnias parda e indígena como fatores de risco em 2021. A região Norte foi fator de proteção em ambos os anos, e a Nordeste foi risco em 2021, quando comparadas à Sudeste. Viver em cidades mais desenvolvidas protegeu as crianças e os adolescentes em ambos os anos.

Em relação à necessidade de ventilação mecânica invasiva, a etnia indígena foi fator de risco em 2020, mas não em 2021. A região Nordeste representou risco em ambos os anos, e um maior desenvolvimento socioeconômico foi protetor em 2020, com tendência à proteção em 2021.

5.7. Modelos Explanatórios

Para estudar como todos os fatores mencionados acima interagem afetando a chance de óbito, nós analisamos quatro modelos explanatórios (Tabela 8). Levando em consideração o impacto na mortalidade de ter comorbidades (pelo menos uma), ajustando apenas para sexo e grupo etário, o Modelo 1 mostra um aumento na chance de óbito em quase cinco vezes (OR 4,92 IC95% 4,32-5,61) na análise geral. Percebe-se, de 2020 para 2021, um aumento no impacto na mortalidade sobre as populações estudadas, apesar desse aumento ainda estar contido no intervalo de confiança de 2020. Ajustando para variáveis sociodemográficas (Modelo 2), encontramos resultados similares. Dividindo a análise por faixas etárias (Modelos 3 e 4), nota-se que a presença de comorbidades continua sendo importante fator de risco para a mortalidade em ambos os grupos e ao longo dos anos, mas a etnia indígena deixa de ser fator de risco entre adolescentes, enquanto o efeito protetor de morar em cidades mais desenvolvidas é perdido entre as crianças, especialmente no ano de 2021. Em ambas as faixas etárias, morar nas regiões Norte e Nordeste foi fator de risco para óbito, mas o tamanho do efeito foi maior em crianças com até 10 anos.

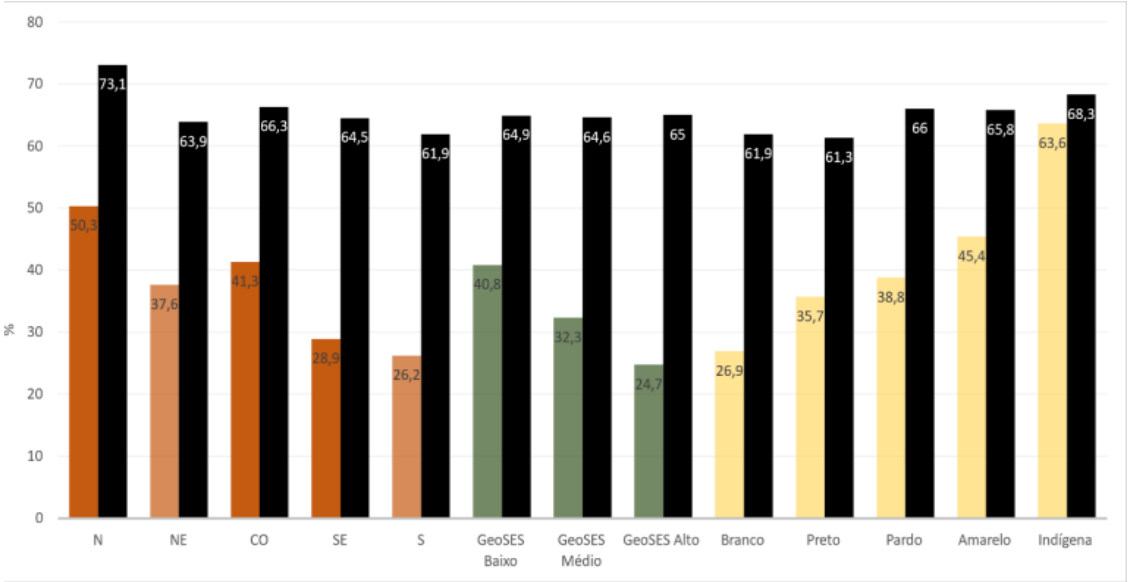
Tabela 8- Modelos explanatórios para a relação entre variáveis clínicas, sociodemográficas e o óbito por COVID-19 em crianças e adolescentes internados pela doença no Brasil

	2020			2021			Geral		
Modelos	**OR**	**95%CI**	**p**	**OR**	**95%CI**	**p**	**OR**	**95%CI**	**p**
Modelo 1									
Comorbidades	4,70	3,82-5,79	<0,001	5,70	4,72-6,89	<0,001	4,92	4,32-5,61	<0,001
Modelo 2									
Comorbidades	4,38	3,52-5,46	<0,001	5,13	4,23-6,23	<0,001	4,56	3,97-5,24	<0,001
Modelo 3									
Comorbidades	4,47	3,33-5,99	<0,001	6,14	4,56-8,27	<0,001	4,96	4,06-6,06	<0,001
Branco	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Pardo	1,12	0,78-1,60	0,54	0,87	0,61-1,23	0,42	0,96	0,76-1,23	0,78
Preto	0,74	0,31-1,76	0,50	0,54	0,23-1,26	0,15	0,63	0,35-1,13	0,12
Amarelo	1,46	0,25-8,49	0,67	1,18	0,25-5,62	0,83	1,24	0,39-3,94	0,72
Indígena	8,67	3,71-20,25	<0,001	2,10	0,61-7,19	0,24	4,80	2,44-9,42	<0,001
Sudeste	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Sul	0,68	0,34-1,35	0,27	0,93	0,55-1,58	0,80	0,83	0,54-1,27	0,39
Centro-Oeste	2,01	1,00-4,04	0,05	1,82	0,97-3,43	0,06	1,91	1,18-3,08	0,01
Norte	2,02	1,09-3,76	0,03	4,18	2,03-8,62	<0,001	2,86	1,77-4,65	<0,001
Nordeste	3,32	2,02-5,45	<0,001	5,22	3,06-8,90	<0,001	4,12	2,84-5,98	<0,001
GeoSES Baixo	1	-	-	1	-	-	1	-	-
GeoSES Mediano	0,68	0,43-1,16	0,09	1,18	0,75-1,86	0,48	0,88	0,63-1,23	0,45
GeoSES Alto	0,58	0,31-1,07	0,08	0,89	0,51-1,58	0,70	0,75	0,49-1,15	0,19
Masculino	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Feminino				0,90	0,69-1,18	0,46	1,03	0,85-1,23	0,78
Modelo 4									
Comorbidades	3,76	2,72-5,22	<0,001	3,85	2,98-4,97	<0,001	3,67	3,03-4,45	<0,001
Branco	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Pardo	1,34	0,93-1,94	0,11	1,16	0,86-1,56	0,34	1,23	0,98-1,54	0,07
Preto	0,86	0,41-1,81	0,70	1	0,53-1,89	0,99	0,92	0,58-1,47	0,74
Amarelo	1,18	0,29-4,79	0,81	0,86	0,23-3,23	0,83	0,95	0,37-2,44	0,92
Indígena	1,65	0,34-8,10	0,53	1,18	0,23-5,92	0,84	1,33	0,44-3,97	0,61
Sudeste	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Sul	1,31	0,78-2,21	0,30	1,19	0,86-1,63	0,28	1,24	0,95-1,62	0,12
Centro-Oeste	1,27	0,66-2,46	0,47	0,65	0,40-1,06	0,08	0,81	0,55-1,19	0,29
Norte	1,43	0,83-2,46	0,19	1,89	1,11-3,21	0,02	1,61	1,12-2,33	0,01
Nordeste	1,25	0,81-1,94	0,31	1,74	1,17-2,60	0,01	1,44	1,08-1,91	0,01
GeoSES Baixo	1	-	-	1	-	-	1	-	-
GeoSES Mediano	0,58	0,39-0,85	0,01	0,80	0,58-1,08	0,15	0,69	0,54-0,87	<0,01
GeoSES Alto	0,35	0,22-0,58	<0,001	0,50	0,35-0,72	<0,001	0,43	0,32-0,58	<0,001
Masculino	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Feminino	0,74	0,56-0,99	0,04	1,14	0,90-1,43	0,27	0,95	0,79-1,13	0,55

Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios. O Modelo 1 considera exclusivamente o impacto de comorbidades (pelo menos uma) na mortalidade, ajustada por sexo e grupo etário. O Modelo 2 expande o modelo 1, incluindo o ajuste por variáveis sociodemográficas. Já os Modelos 3 e 4 são equivalentes ao 2, filtrando por idade (até 10 anos de idade e acima de 10 anos de idade, respectivamente). A categoria de referência para “comorbidades” foram pacientes previamente hígidos. OR: Odds Ratio. IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

A Figura 16 mostra uma comparação entre a proporção de crianças hígidas hospitalizadas e falecidas para cada estrato das características sociodemográficas analisadas, nos anos de 2020 e 2021. Nota-se que, nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, além de em contextos de menor desenvolvimento socioeconômico e entre minorias étnicas, uma proporção maior de crianças previamente saudáveis morre, embora a proporção de crianças hígidas hospitalizadas seja semelhante entre todas as categorias.

Figura 16- Proporção de crianças hígidas entre os óbitos e hospitalizados, por característica sociodemográfica, nos anos de 2020 e 2021



Barras em preto representam a proporção de hígidos entre os hospitalizados em cada grupo, enquanto as barras coloridas representam a proporção entre os óbitos. Proporções expressas em porcentagem. Desenvolvimento socioeconômico categorizado por tercis do GeoSES. N: Região Norte; NE: Região Nordeste; CO: Região Centro-Oeste; SE: Região Sudeste; S: Região Sul.

5.8. *Missing Data*: Porcentagem e Fatores de Risco para Perda de Dados

Estudando a proporção de perda de dados em pacientes internados por COVID-19 em 2020 e 2021 (incluindo aqueles sem desfechos conhecidos, com um N total de 22.286 – Tabela 9), observamos uma alta taxa de perda do dado étnico, representando mais que um quinto da população estudada. O GeoSES foi perdido para pouco mais que 2% dos pacientes, sua grande maioria (98,5%) residente em Regiões Administrativas do Distrito Federal, para as quais o indicador não foi definido. A perda de dados relativos a sintomas ou comorbidades foi relativamente baixa, não excedendo 3%. Já quanto aos desfechos, observamos uma perda maior, especialmente da informação sobre ventilação mecânica. Mais que 11% dos pacientes não têm seu desfecho definido.

Tabela 9- Frequência e porcentagem de dado ausente para diferentes características de crianças e adolescentes internados por COVID-19 em 2020 e 2021

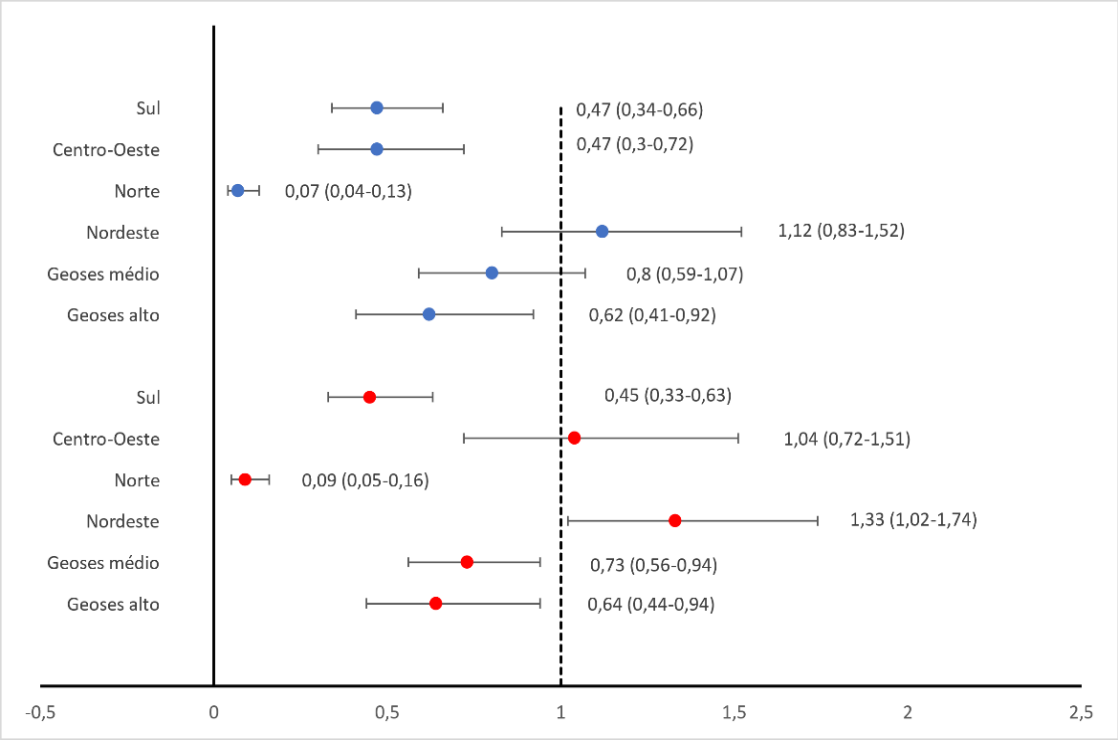
Característica	N	%
Sexo	21*	0,09
Idade	0	0
Etnia	4.646	20,85
Região	0	0
GeoSES	529	2,37
Sintomas		
Febre	200	0,9
Tosse	218	0,98
Dispneia	236	1,06
Desconforto respiratório	263	1,18
Dessaturação	333	1,49
Vômito	387	1,74
Diarreia	396	1,78
Odinofagia	665	2,98
Comorbidades		
Doença Cardiovascular	128	0,57
Asma	112	0,50
Diabetes	130	0,58
Doença Pulmonar	140	0,63
Obesidade	159	0,71
Imunodepressão	136	0,61
Doença Neurológica	123	0,55
Doença Renal	141	0,63
Doença Hepática	139	0,62
Doença Hematológica	137	0,61
Outras Morbidades	92	0,41
Desfechos		
Internação em UTI	2162	9,70
Ventilação Mecânica	3003	13,47
Evolução	2558	11,47

Fonte: SIVEP-Gripe. Das 529 perdas na categoria GeoSES, 521 (98,5%) foram de pacientes do Distrito Federal. *Reportado como sexo indeterminado.

As Figuras 17 e 18 ilustram fatores de risco associados à perda de dado étnico e do dado de desfecho, em modelos univariados e multivariados. Na Figura 17, a partir do modelo multivariado, vemos que, comparadas com a região Sudeste, as regiões Sul, Centro-Oeste e Norte têm menor chance de perda do dado étnico. Cidades mais desenvolvidas, com maior GeoSES, também têm uma perda menor do dado. Já na Figura 18, a análise multivariada

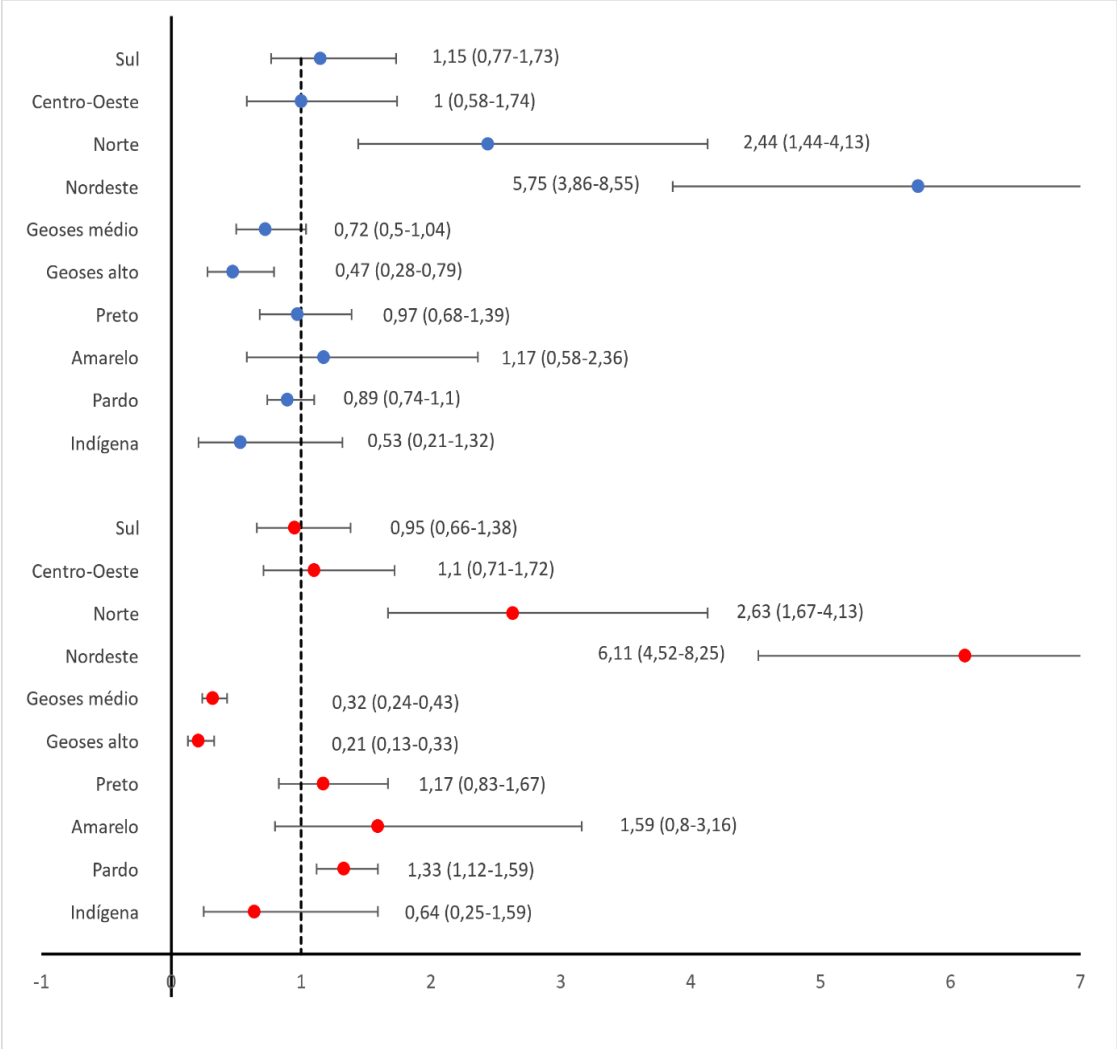
nos mostra que as regiões Norte e Nordeste têm uma chance muito maior que a Sudeste de apresentarem perda do dado de desfecho. O maior desenvolvimento socioeconômico novamente foi fator de proteção para a perda do dado. Nenhuma etnia foi associada à perda no modelo multivariado.

Figura 17- Fatores de risco sociodemográficos para a perda do dado étnico em crianças e adolescentes internados por COVID-19 em 2020 e 2021



Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios. Resultados em *odds ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança de 95%. Modelos considerando cada fator individualmente (vermelho) e considerando os dois fatores simultaneamente (azul), em análise multivariada. Região de referência: Sudeste. GeoSES de referência: tercil com menor GeoSES.

Figura 18- Fatores de risco sociodemográficos para a perda do dado de desfecho ("evolução") em crianças e adolescentes internados por COVID-19 em 2020 e 2021



Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios. Resultados em *odds ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança de 95%. Modelos considerando cada fator sociodemográfico individualmente (vermelho) e considerando os três fatores simultaneamente (azul). Região de referência: Sudeste. Etnia de referência: branca. GeoSES de referência: tercil com menor GeoSES.

6. DISCUSSÃO

6.1. Discussão dos Resultados Apresentados

Os resultados apresentados descrevem as características e os desfechos das crianças e dos adolescentes internados por COVID-19 durante os anos de 2020 e 2021. Descrevemos sua sintomatologia, sua evolução e o impacto que coinfecções, DCNTs e características sociodemográficas têm sobre desfechos desfavoráveis: internação em UTIP, uso de ventilação mecânica e óbito por COVID-19. Crianças com comorbidades, de grupos étnicos como pardos e indígenas, aquelas das regiões Norte e Nordeste e de cidades menos desenvolvidas estão sob risco maior para piores desfechos. A maioria das coinfecções virais não foi associada a piores desfechos. Estudamos também a perda de dados entre os pacientes analisados, e como características sociodemográficas impactam essa perda.

Em uma análise inicial do banco de dados SIVEP-Gripe, incluindo todos os pacientes reportados no banco, independente de etiologia, percebe-se uma alta taxa de dados ausentes, especialmente para desfechos e para o dado étnico. Mais de 20% dos pacientes não têm dado étnico reportado nem desfecho conhecido. Apesar de a ausência de dado no campo desfecho poder estar relacionada a uma internação ainda em curso quando da última atualização do banco, houve um intervalo de um mês entre a última atualização do banco utilizado no estudo e a inclusão dos últimos pacientes (atualização em 04/02/2022, pacientes incluídos até 01/02/2022). Sem incluir o tempo de atraso para reporte, ausência de dados no campo desfecho relacionada à internação em curso implicaria uma internação hospitalar de um mês, evolução incomum na pediatria e nos dados do estudo (média de internação de 10 dias,

mediana de 5 dias). Essa alta taxa de DA no banco já foi apontada por outros estudos, tanto na população pediátrica[55] quanto entre adultos[56], e não é um problema exclusivamente nacional: em uma ampla base de dados de COVID-19 pediátrico do Center for Disease Control (CDC), nos Estados Unidos, a porcentagem de DA chega a quase 50% para dados étnicos e desfecho morte[57].

A maioria das crianças e adolescentes internada por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021 tinha menos que 10 anos e a faixa etária foi importante fator de risco para desfechos desfavoráveis, estando as crianças entre 2 a 10 anos relativamente protegidas em relação as outras faixas etárias. Recém-nascidos, em especial, mostraram maiores riscos para os três desfechos, inclusive no modelo ajustado para comorbidades. Em um estudo americano incluindo 27.045 crianças e adolescentes com COVID-19, a idade de 0-9 anos foi fator de risco para internação quando comparado a 10-19 anos (OR 1,48 IC95% 1,31-1,67), mas não para mortalidade (OR 1,24 IC95% 0,63-2,43)[58]. A perda da associação com mortalidade deve-se, provavelmente, à opção de englobar faixas etárias muito distintas em um mesmo grupo, ignorando peculiaridades de cada uma delas. Dessa forma, foram analisadas juntas as faixas etárias de maior risco (recém-nascidos) e de menor risco (crianças de 2-10 anos), anulando a diferença de efeitos. Em um outro estudo americano, já mencionado acima e incluindo 2.871.828 pacientes de 0-24 anos com COVID-19 confirmado, 4,6% dos pacientes entre 0-4 anos foram internados, enquanto, nas outras faixas etárias, essa proporção chega, no máximo, a 2,7% (18-24 anos). Na mesma análise, a proporção de crianças internadas em UTIP foi maior entre aquelas de 0-4 anos (1,8%), quando comparada às demais faixas

etárias, sendo os jovens de 18-24 o grupo com a segunda maior porcentagem (0,8%)[57]. Um estudo mexicano incluindo 131.000 casos de COVID-19 em pacientes menores que 20 anos mostrou uma maior proporção de óbitos entre crianças de 10 anos, que responderam a 54,2% dos óbitos[59]. Por fim, uma metanálise incluindo 83 estudos e 21.449 pacientes pediátricos também descreveu um maior risco de internação em UTIP e óbitos entre crianças menores que um ano e adolescentes[60]. Esse padrão de curva em "U" nas proporções de piores desfechos pode ser explicado por diferentes fatores. A maior mortalidade nos neonatos pode estar relacionada à imaturidade dos sistemas imunológico[61] e respiratório[62], que os tornam mais propensos a complicações graves de infecções pulmonares. Já os adolescentes sofrem um impacto maior das DCNTs, tendo tido mais tempo para sofrer seus efeitos deletérios[63]. Em relação a sexo, nenhum dos estudos apontados acima identificou diferença significativa nos desfechos entre os sexos masculino e feminino, corroborando nossos achados[58-60].

A presença de coinfecção viral é comum na faixa etária pediátrica e, de maneira geral, não afeta os desfechos das infecções respiratórias[64]. Vários estudos se dedicaram a responder se a coinfecção com outros vírus respiratórios determina apresentação clínica e desfechos diferentes da monoinfecção com o SARS-CoV-2. Em um estudo retrospectivo chinês no começo da pandemia (janeiro e fevereiro de 2020) com 81 crianças, 7% apresentaram infecção viral concomitante e a coinfecção não determinou diferenças na apresentação ou no desfecho[65], achados similares aos de uma coorte russa de crianças hospitalizadas entre setembro e novembro de 2020[66]. Em um estudo suíço incluindo 51 crianças, foi detectada coinfecção em 11,7%

dos casos e nenhuma das crianças foi internada, enquanto 6 crianças com monoinfecção necessitaram de internação hospitalar[67]. Nossos dados apontaram para uma maior chance de internação em UTIP entre crianças menores que 10 anos com rinovírus e VSR, mas sem conferir maior chance de ventilação mecânica invasiva ou óbito. Considerando a literatura e os efeitos pequenos, esse achado, provavelmente, é resultado de um viés de seleção. É importante destacar que a pesquisa de vírus respiratórios envolve o uso de métodos caros e pouco disponíveis na maioria dos hospitais, principalmente em regiões mais vulneráveis, sendo, geralmente, reservados a crianças mais graves que necessitam de uma investigação mais profunda. Dessa forma, crianças que evoluem com gravidade têm maior chance de serem testadas que aquelas com infecção leve, enviesando a amostra. Como rinovírus e VSR são patógenos comuns na infância, os resultados parecem mostrar que eles conferem risco para a internação em UTIP, quando, na verdade, o mais provável é que a internação em ambiente intensivo aumente a chance de ocorrer a testagem. De maneira similar, a baixa proporção de coinfecção também deve representar restrição dos métodos diagnósticos, com reserva para casos mais graves. Dessa forma, excluindo esse provável viés, nossos achados também corroboram a literatura ao não apontar maior risco para piores desfechos entre as crianças hospitalizadas e com coinfecção viral respiratória. É importante, no entanto, considerar o resultado dessas análises com cautela, uma vez que o número de desfechos em cada grupo estudado é pequeno, especialmente para o desfecho óbito.

A COVID-19 é uma doença dinâmica, que evoluiu ao longo do tempo. Diferentes variantes conferiram diferentes características epidemiológicas à

doença; paralelamente, o conhecimento científico evoluiu vertiginosamente nesses dois primeiros anos de pandemia. O volume e a velocidade da produção científica sobre a doença dificilmente têm paralelos na história. Dessa forma, se estabelece um balanço entre evolução do vírus e evolução do conhecimento que, junto com as políticas públicas de combate à COVID-19, ajudam a determinar o comportamento epidemiológico da pandemia, e sua evolução temporal e espacial.

O Ministério da Saúde disponibiliza portal na Internet que monitora a evolução da pandemia no país, fornecendo curvas do número de casos e óbitos[68]. Infelizmente, o Brasil é um pais que testa pouco, apenas o 138º no mundo em número de testes relativos à população (dados até março de 2022)[69], de modo que os números divulgados são, provavelmente, muito subestimados. Essa realidade é especialmente marcante na população pediátrica, uma vez que muitas crianças são assintomáticas ou oligossintomáticas, e acabam não testando para a doença. Dessa forma, uma das maneiras de estudar a evolução temporal e espacial da COVID-19 pediátrica no país é pela curva de internações por SRAG, condição de notificação compulsória. Ao observar as curvas pediátricas de internações e óbitos, vemos que houve dois momentos de maiores números: um entre maio e agosto de 2020 e outro, de maior magnitude, que se iniciou no final de 2020 e teve seu pico por volta de março de 2021. Essa evolução espelha a curva de casos e óbitos na população geral, o que indica que um aumento na circulação viral na população geral impacta diretamente nas crianças. A literatura corrobora essa correlação: em um amplo estudo de crianças assintomáticas realizado nos Estados Unidos no início de 2020, Sola e colaboradores

identificaram 250 crianças positivas para COVID-19. A prevalência de infecção foi significativamente associada com a incidência da doença na população geral no período estudado[70]. Um outro estudo, dessa realizado vez na Inglaterra no segundo semestre de 2020, analisou a ocorrência de surtos de COVID-19 em ambiente escolar e encontrou uma forte correlação com a incidência populacional da doença: o risco de um surto escolar aumentou em 78% (IC95% 28-130) para cada aumento de 5 casos para 100.000 habitantes na população geral[71].

A análise da mortalidade pediátrica por COVID-19 por estados e regiões mostra uma concentração de óbitos proporcional à população e uma maior mortalidade entre os internados no Norte e Nordeste, regiões de maior vulnerabilidade socioeconômica. No entanto, em análise por ano, observa-se um comportamento dinâmico dessas curvas, com uma queda no número de internações por 1.000.000 habitantes nas regiões N e NE em 2021, acompanhada por uma queda no número de óbitos. As regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste apresentaram aumento nesses índices. Dois inquéritos sorológicos domiciliares nacionais realizados em maio e junho de 2020 corroboram esses achados, mostrando uma prevalência mais alta da doença em áreas mais pobres, com uma rápida escalada nas regiões Norte e Nordeste, e entre minorias[35]. Nossos achados sugerem que, em 2021, a doença entre crianças e adolescentes deslocou-se para a região Centro-Sul do país, poupando relativamente o Norte e Nordeste no número de internações e óbitos. Esse achado pode estar relacionado à susceptibilidade populacional e ao relaxamento das medidas de isolamento e distanciamento social[4].

Apesar de os dados mostrarem claramente em 2021 a queda no número de internações e óbitos no Norte e Nordeste, e um movimento no sentido oposto nas demais regiões, é preciso ter cuidado para não os tomar como absolutos e correr o risco de simplificar demasiadamente a compreensão da dinâmica populacional da COVID-19 no Brasil. Estudar como a pandemia evoluiu no país é tarefa complexa, uma vez que envolve múltiplos fatores que interagem entre si e variam de estado para estado, dando origem a múltiplas epidemias locais. O Brasil é um pais imenso, com uma ampla variabilidade de acesso a serviços de saúde e desigualdades socioeconômicas profundas. Além disso, o alinhamento político ao Governo Federal exerceu papel importante tanto na introdução quanto na intensidade das medidas de combate à pandemia em nível estadual. Os estados implementaram e suspenderam medidas utilizando critérios próprios e distintos entre si, o que pode ter facilitado a propagação da doença[72]. Somando todos esses fatores, cada estado e região tiveram sua pandemia particular, dificultando análises de tendências em nível federal. No entanto, um dado muito claro é a discrepância de mortalidade entre regiões, com Norte e Nordeste apresentando uma proporção de óbitos entre internados muito maior que as outras regiões, achado já apontado em estudos com adultos[4,31,56].

Estudar a variação na sintomatologia, presença de comorbidades e desfechos nos dois anos implica analisar o comportamento epidemiológico de variantes diferentes do SARS-CoV-2. Em junho de 2021, a OMS passou a classificar como Variantes de Interesse (VOI – *Variants of Interest*) ou Variantes de Preocupação (VOC – *Variants of Concern*) aquelas com mutações capazes de impactar a virulência ou transmissibilidade, possivelmente

mudando o cenário epidemiológico da doença[73]. Dentre as VOC, a variante Gama, originária de Manaus, ganhou notoriedade por espalhar-se rapidamente pelo país e ser responsável pela segunda onda da doença, iniciada em novembro de 2020 e que atingiu seu pico em abril de 2021[4]. Além do impacto da variante Gama, outro fator que modificou de maneira decisiva a apresentação clínica e progressão da COVID-19 foi a vacinação, que, no nosso país, se iniciou em 17 de janeiro de 2021. Dessa forma, especialmente em 2021, estudar fatores clínicos implica compreender que não se trata mais de um cenário "puro", no qual a doença se expressa sem maiores interferências, como no início de 2020. Ao contrário, a doença evoluiu, assim como, a imunidade populacional, tanto por exposição prévia quanto pela vacinação. Vale notar que a maior parte das internações e óbitos reportados em 2021 é relativa ao pico no primeiro semestre, quando a cobertura vacinal populacional era baixa, e a vacinação em crianças ainda não havia sido iniciada.

Nos dois anos, febre, tosse e dispneia foram os sintomas mais reportados, em linha com os achados de outros estudos em crianças[12-16]. Observam-se, no entanto, mudanças significativas na apresentação sintomática da doença ao longo dos dois anos, com um aumento mais marcante na proporção de crianças com tosse e apresentando dessaturação em 2021. Quanto aos desfechos, uma proporção maior de crianças necessitou de internação em UTIP, apesar de o uso de ventilação mecânica invasiva não ter mudado e a proporção de óbitos ter diminuído. Em uma metanálise de 2021, Lin e colaboradores estudaram a gravidade e os desfechos relacionados as 4 VOC descritas até então. A variante Gama apresentou um risco de hospitalização 71% maior que o vírus original, ainda que não atingisse

significância estatística (HR 1,71 IC95% 0,9-2,52). Para internação em UTI, o risco foi 94% maior (IC95% 1,71-2,18), enquanto para mortalidade não houve diferença (HR 1,06 IC95% 0,17-1,96)[74]. Não há evidência clara na literatura que a variante Gama seja especialmente virulenta entre crianças. No entanto, sua maior transmissibilidade e a explosão no número de casos provocou colapso no Sistema de Saúde do país, dificultando o acesso aos aparelhos de saúde. O atraso no acesso e na internação, além da priorização de recursos para a população adulta, pode explicar, pelo menos em parte, a maior proporção de casos com dessaturação e necessidade de internação em UTIP entre as crianças. Curiosamente, houve uma redução na proporção de óbitos, que pode estar relacionada ao acúmulo de conhecimento e experiência no manejo do paciente com COVID-19 grave.

Encontramos uma alta prevalência de DCNTs (35,2%) em crianças e adolescentes internados por COVID-19, corroborando achados de outros estudos[14,16,23,60]. Essa proporção aumenta ainda mais entre os pacientes internados em UTIP (49%) e entre os óbitos (65%). A presença de uma doença prévia mais que dobra a chance de internação em UTIP e ventilação mecânica, e mais que triplica a chance de óbito. Quase todas as morbidades foram fatores de risco para morte, e, entre elas, destacaram-se as doenças hepáticas e cardiovasculares. Esses achados expõem a presença de DCNT como um importante fator de risco para piores desfechos, e estão em linha com a literatura, inclusive com duas revisões sistemáticas que abordaram diretamente o tema[58-60,75]. É especialmente notável o impacto da associação de morbidades nos desfechos, que ganha ainda mais importância e chega a multiplicar quase por dez a chance de morte. Graças aos avanços na tecnologia e no

conhecimento médicos das últimas décadas, a Pediatria testemunha um aumento significativo na prevalência de crianças com múltiplas comorbidades e alta complexidade médica[76]. Nossos achados reforçam a ideia de que esta população está em maior risco para piores desfechos e deve ser priorizada nas medidas públicas de combate e controle da doença.

De maneira oposta às outras morbidades, asma foi um fator de proteção tanto para uso de ventilação invasiva quanto para óbito, reduzindo em quase pela metade a chance de morte. É interessante notar que esses efeitos foram maiores e mais significativos em 2020 que em 2021. Achados semelhantes já foram reportados na literatura: em uma coorte retrospectiva multicêntrica incluindo 10.523 pacientes diagnosticados com COVID-19 nos Estados Unidos em 2020, a presença de asma foi protetora para morte (OR 0,64 IC95%0,53-0,77), hospitalização (OR 0,43 IC95% 0,28-0,64) e necessidade de internação em terapia intensiva (OR 0,51 IC95% 0,41-0,64)[77]. Embora os mecanismos que medeiam esse fenômeno não estejam claros, possíveis explicações incluem uma menor expressão da enzima conversora da angiotensina tipo 2 (ACE-2), o receptor utilizado pelo SARS-CoV-2 para entrar nas células do epitélio respiratório, ou um efeito protetor do uso de corticosteroides inaláveis. Outras possibilidades podem estar relacionadas a uma menor exposição ao vírus, proteção por imunotolerância contra inflamação epitelial grave devido à inflamação crônica do pulmão asmático ou, ainda, a hipersecreção de muco que pode prevenir que o vírus penetre nas vias aéreas mais distais[78].

Pertencer à etnia indígena foi um dos fatores de risco sociodemográficos mais importantes para os três desfechos estudados, aumentando a chance de óbito em mais que quatro vezes. A maior chance de internação em UTIP e

ventilação mecânica invasiva provavelmente indica um atraso na procura ou disponibilidade de serviços de saúde, com as crianças e os adolescentes chegando com quadros mais graves aos hospitais que dispõem de terapia intensiva. Como já mencionado, a população indígena é vítima de marginalização e negligência estrutural, que se reflete em múltiplas desvantagens socioeconômicas e de saúde, como menor escolaridade, alta mortalidade precoce e menor cobertura de saneamento básico[79]. Indígenas, por exemplo, estão entre os brasileiros de mais baixa renda, e têm um acesso limitado aos serviços de saúde[80-82]. Já está bem estabelecido que crianças e adolescentes indígenas têm uma mortalidade maior que as não indígenas[33].

Realizado entre 2008 e 2009, o Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição dos Povos Indígenas visitou 113 aldeias para traçar um panorama de aspectos da saúde e nutrição nessa população. Entre crianças menores que 5 anos, o estudo apontou uma alta prevalência de baixa estatura e anemia, além de alta proporção de internações nos últimos 12 meses, principalmente por diarreia e doenças respiratórias[83]. Outras características das populações indígenas aumentam ainda mais o risco para a COVID-19. Muitas tribos têm acesso limitado à água tratada, a produtos de limpeza, a equipamentos de proteção individual e ao saneamento básico. Os serviços de saúde disponíveis próximos às tribos são de baixa complexidade e, frequentemente, sofrem com carências materiais e de pessoal. Viagens a centros urbanos em busca de melhor assistência aumentam o risco de contrair a doença e carregá-la para a comunidade indígena[84]. Esses dados expõem a vulnerabilidade em que se encontram crianças e adolescentes indígenas, ajudando a explicar o maior risco para piores desfechos.

Nossos dados mostram que, comparando 2020 com 2021, a chance de morte entre indígenas reduziu-se em mais que 50%. A mais provável explicação para esse fenômeno é o início precoce da vacinação das populações indígenas, reduzindo a circulação viral e protegendo a população pediátrica. Estudos em adultos que compararam as duas ondas também apontam essa redução[4]. Esses dados animadores mostram o potencial transformador de medidas de proteção focadas em comunidades vulneráveis.

Além de indígenas, a etnia parda também foi associada a piores desfechos, mesmo representando quase metade da população brasileira. É interessante notar que não houve diferença significativa entre pretos e brancos para nenhum dos desfechos estudados, contrariando a maior parte dos estudos que avaliam a influência da etnia em desfechos de saúde. É importante lembrar que, no Brasil, a etnia é autorreferida e baseada na cor da pele, o que pode levar a sobreposição importante entre pardos e pretos. Muitos estudos inclusive optam por agrupar as duas etnias como “negros”, mas nossa escolha foi preservar as categorias presentes na ficha de notificação, de acordo com a divisão do IBGE. Em estudo brasileiro com adultos no início da pandemia, Baqui e colaboradores também encontraram a etnia parda como fator de risco para óbito, atribuindo esse achado à maior susceptibilidade de contrair a doença, à dependência do sistema público de saúde e ao acesso reduzido à terapia intensiva[31]. Possivelmente, as crianças sofrem dos mesmos problemas, embora a falta de dados oficiais sobre a disponibilidade de UTIP limite essa avaliação. Em um outro estudo, na cidade de São Paulo, realizado até setembro de 2020 com 19.498 pacientes falecidos de todas as idades, as etnias preta (Razão de Risco -RR- = 1,77, IC95% 1,67–1,88) e parda

(RR = 1,42, IC95% 1,37–1,47) foram fatores de risco para mortalidade[85]. Soma-se a esses dados o fato de a mortalidade entre crianças pretas e pardas já ser significativamente maior que entre as crianças brancas[33]. Apesar de ser um país multirracial e com intensa miscigenação, o Brasil não é um país livre de racismo, como faria crer o mito da democracia racial. Ao contrário, pretos e pardos têm um histórico consistente de piores índices socioeconômicos e desfechos em saúde[86]. Todos esses dados são reflexo de gerações de desigualdades estruturais enraizadas na sociedade brasileira, bem como, do efeito pernicioso do racismo estrutural[87,88].

Morar nas regiões Norte e Nordeste além de morar em cidades menos desenvolvidas socioeconomicamente também foram fatores de risco importantes para os desfechos estudados. Novamente, esses fatores podem estar relacionados com dificuldades de acesso ao Sistema de Saúde e a menores condições de cuidado geral com a saúde. O estudo de Baqui e colaboradores associou a efeito da regionalidade a uma maior prevalência de DCTNs na macrorregião Norte[31], no entanto, essa associação não ficou clara na população que estudamos (Tabela 17, Anexo D). O estudo de Zeiser e colaboradores, que comparou as duas ondas da doença no Brasil entre adultos, também apontou uma maior proporção de óbitos nas regiões Norte e Nordeste, atribuindo essa diferença às desigualdade sociais e de saúde, estratégias locais de prevenção e combate à pandemia, qualidade e disponibilidade de serviços de saúde e pessoal, além de diferenças na prevalência da doença[4]. Um terceiro estudo brasileiro, que incluiu 228.198 pacientes internados por COVID-19 até agosto de 2020, também apontou as regiões Norte e Nordeste como risco para mortalidade, associando essa

vulnerabilidade a uma maior proporção de casos, menor disponibilidade de leitos de UTI, menor renda e menor acesso aos serviços de saúde[89]. É interessante notar que, embora a região Sul e Norte sejam ambas fatores de proteção para internação em UTIP, considerando os outros indicadores de saúde e as realidades socioeconômicas das duas regiões, elas provavelmente representam fenômenos distintos. Na região Sul, pode-se pensar em uma melhor assistência à saúde, com crianças chegando menos graves aos serviços, com intervenções mais precoces e melhores desfechos. Já na região Norte, a explicação mais provável é escassez de leitos e dificuldade de acesso, especialmente considerando que morar na região é fator de risco para o uso de ventilação invasiva.

O GeoSES é um índice de desenvolvimento socioeconômico que engloba múltiplas variáveis, inclusive algumas frequentemente negligenciadas, como mobilidade e segregação[52]. Portanto, é um índice mais abrangente que outros classicamente utilizados, como o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). A análise de desfechos pelo GeoSES mostra que o desenvolvimento socioeconômico é protetor para todos os desfechos estudados, escancarando o abismo que separa diferentes níveis de privilégio na população brasileira. A relação entre indicadores socioeconômicos e óbito por COVID-19 já foi descrita em outros estudos, tanto no Brasil quanto fora, e todos apontam para uma mortalidade maior entre populações mais vulneráveis[59,85]. É importante notar que há uma considerável sobreposição entre regionalidade e desenvolvimento socioeconômico: as regiões Norte e Nordeste são menos desenvolvidas que as demais, apresentando GeoSES inferiores em média. No entanto, nos modelos incluindo todos os fatores sociodemográficos, especialmente entre

adolescentes, desenvolvimento socioeconômico e regionalidade mantêm sua significância estatística como fatores de risco para morte. Isso implica que, mesmo com uma sobreposição considerável, há fatores intrínsecos de cada uma dessas características que as fazem serem riscos independentes para óbito.

A análise por modelos explanatórios ajuda a estudar como todos os fatores de risco interagem entre si e mostra claramente a importância das comorbidades como fatores de risco, independente dos fatores sociodemográficos, tanto entre crianças quanto entre adolescentes, e nos dois anos. É importante destacar também que, apesar de a proporção de crianças hígidas entre os internados ser relativamente semelhante entre as categorias dos diferentes fatores de risco socioeconômicos, a proporção de hígidos entre os óbitos pode diferir muito. Nota-se uma tendência de aumento na proporção de hígidos entre os óbitos à medida que aumenta o risco social e entre minorias. Embora esse padrão possa estar relacionado ao subdiagnóstico de cormorbidades nas realidades mais vulneráveis, ele alerta para a possibilidade de o Sistema de Saúde do Brasil estar falhando em proteger a saúde dessas crianças e adolescentes.

Para compreender a interação com as DCNTs, pesquisadores propuseram que a COVID-19, ao invés de uma pandemia, faria parte de uma sindemia[47]. A Teoria da Sindemia nasceu na antropologia médica e baseia-se no sinergismo entre duas ou mais condições de saúde, inseridas em um contexto de desigualdades socioeconômicas, que exacerba seus efeitos individuais[43]. Nossos dados mostram que é provável haver uma sindemia entre DCTNs e a COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil, movida por

desigualdades socioeconômicas de larga escala que promovem a concentração e interação entre as duas condições. Para que haja uma sindemia, é preciso duas epidemias interagindo. Nossos achados mostram claramente que a presença de DCNTs piora os desfechos das crianças e dos adolescentes com COVID-19, especialmente quando multimorbidade está presente. Como já descrito na introdução, há evidências claras de que o oposto também é verdade, com a COVID-19 sendo um fator causal ou agravante para doenças crônicas[25-27].

Nossos dados também mostram que a doença está afetando desproporcionalmente populações mais vulneráveis, com possíveis explicações para o fenômeno amplamente discutidas anteriormente. Portanto, é possível inferir que os piores efeitos da pandemia estão se concentrando nas populações vulneráveis, impulsionados pelos fatores socioeconômicos de larga escala que são determinantes para a saúde. A literatura também mostra que as DCNTs se agrupam nessas mesmas populações[90,91], as quais estão mais expostas a fatores de risco, como dieta pobre, sedentarismo e tagabismo, e sobre as quais esses fatores exercem um risco maior no desenvolvimento de DCNTs[92]. Esses fatores são especialmente importantes para as crianças, com a exposição iniciando no ambiente intrauterino e continuando ao longo do desenvolvimento[93,94].

Abordar a COVID-19 como uma sindemia convida a uma visão que vai além do modelo biomédico, englobando o contexto de desigualdades que promove o agrupamento e a interação com as DCNTs. Tratamento adequado e medidas preventivas podem não ser suficientes: intervenção governamental é

necessária para enfrentar o desafio de mudar desigualdades estruturalmente enraizadas na sociedade brasileira.

A perda de dados é pouco estudada na literatura como um indicador por si de desigualdades. Estudamos os DA escolhendo dois fatores: uma característica sociodemográfica (etnia) e o desfecho. Fica claro que há uma relação importante entre desenvolvimento socioeconômico e DA: crianças e adolescentes de cidades mais desenvolvidas tiveram uma chance menor de perda para os dois dados. Aquelas residentes nas regiões Norte e Nordeste também estão sob maior risco de perda do dado de desfecho. Isso mostra que a vulnerabilidade dessas populações não se limita aos desfechos de saúde menos favoráveis, como descrito amplamente neste trabalho, mas inclui também uma dimensão de desconhecimento do tamanho desse impacto. Os grandes sistemas de vigilância epidemiológica estão entre as fontes mais importantes de dados para o planejamento e adoção de políticas públicas na área da Saúde. Se há uma perda de dados seletiva em populações vulneráveis, estas correm o risco de se tornarem invisíveis aos olhos do estado, não lhes sendo atribuída a devida priorização dentro do conceito da equidade. É importante notar que a população estudada inclui apenas pacientes internados e positivos em um método diagnóstico, de modo que há uma seleção por serviços de saúde maiores e com melhor infraestrutura. Se, nessa população, já se notam essas diferenças na perda de dados, à medida que a vulnerabilidade aumenta, espera-se que a perda também aumente, gerando um círculo vicioso: quanto mais necessário é que a realidade de risco de uma população seja visível ao estado, menos os dados estão disponíveis e mais a vulnerabilidade aumenta.

Além disso, a perda diferencial de dados pode subestimar o tamanho do efeito das associações apresentadas nesta tese. Considerando que há uma maior perda do dado de desfecho em populações vulneráveis, e que a presença de um desfecho definido foi um critério de inclusão para as análises de risco apresentadas, há uma sub-representação dessas populações entre os incluídos na análise. Nossos dados mostram também que as populações vulneráveis estão sob risco maior de desfechos desfavoráveis, o que implica em uma possível subestimação dos efeitos encontrados. De maneira semelhante, pacientes sem o dado “etnia” não foram incluídos nas análises multivariadas com ajuste por etnia, levando a viés similar.

A análise apresenta limitações, primariamente relativas ao fato de se basear em dados secundários provenientes de notificação. O fato de a etnia ser autorreferida também cria um viés, já que há uma sobreposição importante nos grupos pardo e preto. Infelizmente não há como estimar o quanto essa sobreposição afetou o tamanho do efeito para esses grupos. A subnotificação também é uma limitação importante, especialmente em regiões menos desenvolvidas, o que pode ter subestimado o tamanho dos efeitos encontrados. Como já mencionado, nossos achados sobre os fatores de risco para DA reforçam a ideia de subnotificação em grupos mais vulneráveis. Outra limitação foi a análise socioeconômica baseada em uma unidade geográfica relativamente grande, que pode esconder importantes desigualdades intramunicipais, especialmente em regiões metropolitanas.

Não foi possível avaliar a disponibilidade de acesso a serviços de saúde por etnia, GeoSES e região, uma vez que nossa análise foi limitada apenas à população pediátrica. Notavelmente, o GeoSES não inclui uma dimensão de

saúde, de modo que diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômico derivados pelo índice não incluem diferenças de acesso à saúde ou riscos de morbimortalidade. Nós não incluímos dados de mortalidade extra-hospitalar, que pode ter sido substancial, especialmente em contextos menos privilegiados, resultando, possivelmente, em uma subestimação do efeito da pandemia nesses contextos.

Finalmente, vale reforçar que este foi um estudo de pacientes hospitalizados pela COVID-19 e com teste diagnóstico positivo, de modo que há uma seleção de pacientes com maior gravidade. Dessa forma, a apresentação clínica, fatores de risco e desfechos não podem ser generalizados para a população geral de crianças e adolescentes que contraem a COVID-19, já que a grande maioria deles evolui sem necessidade de internação hospitalar.

6.2. Considerações Finais

Desenvolvida à medida que a pandemia evoluía, ao longo dos anos de 2020 e 2021, esta tese contribuiu de maneira significativa para a construção do conhecimento científico sobre a COVID-19 em crianças e adolescentes. Apesar de representar retratos de uma pandemia ainda em evolução, os dados aqui apresentados caracterizaram como a doença afeta crianças e adolescentes hospitalizados, e quais os principais fatores de risco para piores desfechos, permitindo a priorização de grupos de risco nas medidas de controle e combate à pandemia. A COVID-19 mostrou ao mundo que a ciência é uma porta de saída para os maiores desafios da humanidade, mas que para ser confiável ela deve ser construída de maneira responsável, sobre bases sólidas e livre de

vieses ideológicos. As polêmicas envolvendo o uso de terapêuticas precoces (como com a cloroquina) e a eficiência de medidas como o uso de máscara e o distanciamento social mostraram de maneira clara a importância de refutar a desinformação com dados sólidos e ciência de qualidade.

Em tempos de crise, a liderança governamental é fundamental para que a sociedade se mantenha coesa e unida em um esforço comum para superar a adversidade: a história está repleta de exemplos de líderes que se imortalizaram pela suas capacidades de liderança em meio as mais desafiadoras situações. A pandemia da COVID-19 trouxe uma crise econômica e social de magnitude ímpar e de efeitos globais, contra a qual governos tiveram que agir tomando duras e impopulares medidas de combate e controle. Infelizmente, no Brasil, esferas governamentais assumiram uma postura de negacionismo que atrasou a adoção de medidas mais radicais e a vacinação, atraso que pode ter custado milhares de vidas. A falta de coordenação federal e de uma postura unificada entre os estados criou múltiplos cenários locais de evolução epidemiológica da doença. Além disso, nossos dados mostram que, por apresentarem uma maior proporção de dados ausentes, populações vulneráveis podem ser menos visíveis ao poder público, comprometendo a formulação de políticas públicas que equalizem essas desigualdades.

A pandemia da COVID-19 não foi a primeira vivenciada pela humanidade, e nem será a última. A evolução dos meios de transporte, ao derrubar a barreira física da distância, favoreceu a rápida disseminação de doenças transmissíveis, fenômeno marcante durante essa pandemia. A evolução dos meios de comunicação, ao mesmo tempo em que promoveu um contato quase que instantâneo entre as pessoas, disseminando conhecimento

e construindo vínculos, também foi o berço da disseminação da desinformação e do fenômeno das *fake News*. Esses são elementos do contexto global que permearam a pandemia da COVID-19 e que, certamente, permearão as próximas pandemias, por isso precisamos aprender com os nossos erros e estarmos melhor preparados para os desafios do futuro.

Manejar uma situação de crise como a que vivemos em um país continental como o nosso exige liderança e coesão social. Esses desafios não são exclusivos do Brasil: todos os países sofreram, em maior ou menor escala, os impactos da pandemia e passaram por dificuldades em sua condução. O Brasil, no entanto, está entre aqueles com maior desigualdade social, adicionando um complicador gigantesco no manejo da crise. Nossos dados mostram esse abismo entre aqueles que vivem em situação mais privilegiada e os mais vulneráveis, representado por piores desfechos de saúde na pandemia. Essas diferenças têm que ser consideradas para que o combate a essa e às próximas pandemias seja efetivo para os diferentes grupos populacionais e não contribua para acentuar ainda mais as desigualdades no nosso país.

7. CONCLUSÕES

1. Febre, tosse e dispneia foram os sintomas mais reportados em crianças e adolescentes internados por COVID-19. Um terço deles apresentava comorbidades, 30% necessitaram de internação em UTIP, 12,5% de VM invasiva e 8,5% morreram. Uma proporção maior de pacientes reportou tosse, dispneia e dessaturação em 2021, comparado com 2020, mas a proporção de óbitos foi menor, o que pode representar efeitos e um maior conhecimento e experiência no manejo da doença;
2. A presença de comorbidades prévias foi um importante fator de risco para desfechos desfavoráveis na população estudada, nos dois anos. Asma foi uma exceção notável, representando fator de proteção para óbito e uso de ventilação mecânica invasiva. Esse achado é importante para a priorização de grupos de risco para medidas de combate e controle da pandemia;
3. As etnias parda e indígena, assim como os residentes nas regiões Norte e Nordeste e em cidades menos desenvolvidas estão sob maior risco para desfechos desfavoráveis, especialmente óbito, tendência que se manteve nos dois anos estudados. Esses dados escancaram o maior risco de saúde que a vulnerabilidade social representa para essas populações;
4. Há uma alta proporção de DA para a variável etnia, associada a um menor desenvolvimento socioeconômico. Em relação ao dado de desfecho, a perda está associada também às regiões Norte e Nordeste. A perda diferencial de dados em regiões mais vulneráveis pode subestimar o efeito das associações apresentadas neste estudo, além de representar uma limitação importante da visibilidade dessas

populações no que diz respeito à elaboração de políticas públicas de saúde;

5. Nossos dados corroboram a presença de uma sindemia entre DCNTs e COVID-19 na população pediátrica, dentro de um contexto de vulnerabilidade socioeconômica. Enxergar a COVID-19 como uma sindemia nos convida a um olhar mais integral do fenômeno, extrapolando o modelo biomédico para incorporar as complexas relações sociais, econômicas, demográficas e antropológicas que permeiam a pandemia da COVID-19.

8. ANEXOS

Anexo A - Evolução espacial e temporal da pandemia por estados e regiões

Tabela 10- Coeficiente de internações e óbitos relativos à população e mortalidade entre internados (óbitos/internações) por estado. Pacientes com menos de 20 anos internados por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021

Estado	Internações por 1.000.000 habitantes	Óbitos por 1.000.000 habitantes	Mortalidade (%) (Óbitos/ Internações)
AC	39,13	6,71	17,14
AL	55,20	10,74	19,46
AM	98,15	9,27	9,44
AP	139,25	3,48	2,5
BA	71,26	6,30	8,83
CE	90,13	15,13	16,79
DF	197,04	7,86	3,99
ES	28,05	5,91	21,05
GO	76,05	7,03	9,24
MA	16,87	2,95	17,50
MG	78,24	4,84	6,18
MS	105,36	6,41	6,08
MT	110,32	9,93	9,00
PA	69,73	9,78	14,03
PB	48,03	6,68	13,92
PE	104,19	14,04	13,47
PI	60,64	5,49	9,05
PR	135,71	8,51	6,27
RJ	85,68	7,08	8,27
RN	46,69	5,94	12,73
RO	108,55	13,92	12,82
RR	68,13	38,02	55,81
RS	85,00	6,04	7,11
SC	80,66	6,48	8,03
SE	169,48	38,81	22,90
SP	125,75	6,39	5,09
TO	27,67	6,29	22,73

Fonte: SIVEP-Gripe. Incluídos apenas pacientes diagnosticados por PCR ou teste de antígeno e com desfechos conhecidos.

Tabela 11- Coeficiente de internações e óbitos relativos à população e mortalidade entre internados (óbitos/internações) por região e ano. Pacientes com menos de 20 anos diagnosticados com COVID-19 nos anos de 2020 e 2021

Região	2020			2021		
	Internações por 1.000.000 habitantes	Óbitos por 1.000.000 habitantes	Mortalidade (%) (Óbitos/ Internações)	Internações por 1.000.000 habitantes	Óbitos por 1.000.000 habitantes	Mortalidade (%) (Óbitos/ Internações)
N	48,15	6,43	13,49	29,83	3,86	14,65
NE	40,56	5,47	13,35	31,77	4,65	12,93
CO	41,14	3,09	7,51	69,62	4,60	6,61
S	29,21	1,76	5,98	74,09	5,33	6,02
SE	40,75	2,44	6,01	61,36	3,70	7,20

Fonte: SIVEP-Gripe. Incluídos apenas pacientes diagnosticados por PCR ou teste de antígeno e com desfechos conhecidos.

Tabela 12- Coeficiente de internações e óbitos relativos à população e mortalidade entre internados (óbitos/internações) por região. Pacientes com menos de 20 anos diagnosticados com COVID-19 nos anos de 2020 e 2021

Região	Internações por 1.000.000 habitantes	Óbitos por 1.000.000 habitantes	Letalidade (%) (Óbitos/ Internações)
N	77,98	10,28	13,19
NE	72,33	10,13	14,00
CO	110,76	7,69	6,95
S	103,30	6,13	6,86
SE	102,11	7,09	6,01

Fonte: SIVEP-Gripe. Incluídos apenas pacientes diagnosticados por PCR ou teste de antígeno e com desfechos conhecidos.

Anexo B - Associação entre comorbidades prévias e desfechos negativos em internações pediátricas por COVID-19 em 2020 e 2021 – análise ano a ano.

Tabela 13- Associação entre comorbidades prévias e desfechos negativos em internações pediátricas por COVID-19 em 2020

Fator de risco	Internação em UTIP			Uso de ventilação invasiva			Mortalidade intra-hospitalar		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
1 comorbidade	2,35	2,04-2,71	<0,001	2,53	2,12-3,01	<0,001	3,30	2,65-4,11	<0,001
>1 comorbidade	3,72	3,04-4,55	<0,001	4,30	3,43-5,39	<0,001	9,06	6,76-12,13	<0,001
Doença Cardiovascular	2,97	2,22-3,97	<0,001	3,33	2,47-4,50	<0,001	5,08	3,60-7,18	<0,001
Asma	0,79	0,63-1,01	0,057	0,62	0,45-0,86	0,004	0,47	0,30-0,72	<0,001
Diabetes	4,08	2,81-5,92	<0,001	2,11	1,39-3,19	<0,001	2,71	1,71-4,30	<0,001
Doença Pulmonar	2,16	1,45-3,20	<0,001	2,33	1,52-3,57	<0,001	2,19	1,32-3,63	0,003
Obesidade	2,36	1,52-3,67	<0,001	1,73	1,05-2,84	0,030	1,77	0,97-3,23	0,063
Imunodepressão	1,30	0,99-1,70	0,062	1,88	1,39-2,53	<0,001	3,66	2,67-5,01	<0,001
Doença Neurológica	3,28	2,56-4,21	<0,001	4,66	3,61-6,02	<0,001	3,64	2,64-5,00	<0,001
Doença Renal	2,72	1,74-4,26	<0,001	2,64	1,64-4,26	<0,001	5,16	3,07-8,65	<0,001
Doença Hepática	2,40	1,13-5,10	0,023	2,08	0,92-4,72	<0,001	4,24	1,83-9,83	0,001
Doença Hematológica	0,92	0,62-1,38	0,706	1,58	1,00-2,47	0,047	2,90	1,80-4,69	<0,001
Outras Morbidades	2,59	2,23-3,02	<0,001	2,50	2,09-2,98	<0,001	3,50	2,85-4,30	<0,001

Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste por sexo e grupo etário. Resultados em odds ratio (OR) seguido pelo intervalo de confiança de 95% (IC95%) e valor p. UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica.

Tabela 14- Associação entre comorbidades prévias e desfechos negativos em internações pediátricas por COVID-19 em 2021

Fator de risco	Internação em UTIP			Uso de ventilação invasiva			Mortalidade intra-hospitalar		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
1 comorbidade	2,49	2,20-2,83	<0,001	2,71	2,33-3,14	<0,001	3,63	2,98-4,43	<0,001
>1 comorbidade	3,61	3,00-4,33	<0,001	4,95	0,88-1,15	<0,001	11,01	8,59-14,13	<0,001
Doença Cardiovascular	2,98	2,27-3,92	<0,001	4,29	3,26-5,63	<0,001	5,37	3,97-7,28	<0,001
Asma	1,02	0,82-1,26	0,869	0,82	0,61-1,08	0,161	0,60	0,40-0,88	0,009
Diabetes	3,00	2,12-4,24	<0,001	1,19	0,78-1,81	0,425	1,26	0,77-2,04	0,359
Doença Pulmonar	2,67	1,84-3,87	<0,001	2,20	1,48-3,26	<0,001	2,66	1,67-4,21	<0,001
Obesidade	2,20	1,72-2,80	<0,001	1,98	1,51-2,58	<0,001	2,31	1,70-3,15	<0,001
Imunodepressão	1,43	1,00-2,05	0,048	2,16	1,49-3,13	<0,001	6,28	4,32-9,12	<0,001
Doença Neurológica	3,22	2,57-4,03	<0,001	4,31	3,44-5,39	<0,001	4,78	3,64-6,27	<0,001
Doença Renal	2,81	1,72-4,60	<0,001	3,14	1,89-5,20	<0,001	3,14	1,76-5,61	<0,001
Doença Hepática	1,90	0,90-4,01	0,091	3,27	1,52-7,01	0,002	11,02	5,13-23,69	<0,001
Doença Hematológica	1,25	0,81-1,95	0,313	1,23	0,71-2,11	0,455	3,56	2,13-5,95	<0,001
Outras Morbidades	2,14	1,86-2,46	<0,001	2,87	2,46-3,35	<0,001	4,53	3,73-5,50	<0,001

Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste por sexo e grupo etário. Resultados em odds ratio (OR) seguido pelo intervalo de confiança de 95% (IC95%) e valor p. UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica

Anexo C - Associação entre variáveis sociodemográficas e desfechos negativos em internações pediátricas por COVID-19 em 2020 e 2021 – análise ano a ano.

Tabela 15- Chance de internação em UTIP e uso de ventilação invasiva em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 no ano de 2020

	Fator de risco	Internação em UTIP			Uso de ventilação invasiva		
		OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Etnia	Branco	1	-	-	1	-	-
	Preto	0,74	0,52-1,06	0,10	1,01	0,66-1,56	0,95
	Amarelo	0,79	0,33-1,88	0,59	0,96	0,34-2,70	0,94
	Pardo	0,87	0,74-1,02	0,09	1,09	0,90-1,32	0,39
	Indígena	1,74	0,88-3,43	0,11	2,22	1,08-4,59	0,03
Região	Sudeste	1	-	-	1	-	-
	Sul	0,72	0,54-0,96	0,02	1,12	0,82-1,51	0,48
	Centro-Oeste	0,98	0,72-1,34	0,92	0,76	0,53-1,09	0,13
	Norte	0,54	0,39-0,76	<0,001	1,28	0,92-1,79	0,14
	Nordeste	0,92	0,74-1,16	0,50	1,58	1,25-2,00	<0,001
GeoSES	Baixo	1	-	-	1	-	-
	Médio	0,92	0,75-1,14	0,47	0,76	0,62-0,93	0,01
	Alto	0,75	0,57-0,98	0,03	0,58	0,44-0,75	<0,001

Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste para sexo e grupo etário. Resultados em odds ratio (OR) seguido pelo intervalo de confiança de 95% (IC95%) e valor p. UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica.

Tabela 16- Chance de internação em UTIP e uso de ventilação invasiva em função de variáveis sociodemográficas para crianças e adolescentes internados por COVID-19 no ano de 2021

	Fator de risco	Internação em UTIP			Uso de ventilação invasiva		
		OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Etnia	Branco	1	-	-	1	-	-
	Preto	1,00	0,73-1,37	1,00	0,86	0,58-1,28	0,46
	Amarelo	0,96	0,48-1,92	0,90	1,13	0,51-2,51	0,76
	Pardo	1,13	0,99-1,30	0,08	1,16	0,99-1,36	0,07
	Indígena	2,02	0,93-4,41	0,08	1,96	0,89-4,33	0,10
Região	Sudeste	1	-	-	1	-	-
	Sul	0,71	0,57-0,89	<0,01	1,01	0,81-1,27	0,90
	Centro-Oeste	1,08	0,83-1,42	0,56	1,03	0,78-1,37	0,82
	Norte	0,55	0,37-0,81	<0,01	1,33	0,92-1,93	0,13
	Nordeste	1,37	1,09-1,73	0,01	1,82	1,45-2,30	<0,001
GeoSES	Baixo	1	-	-	1	-	-
	Médio	0,82	0,68-0,99	0,04	0,85	0,70-1,04	0,12
	Alto	0,72	0,56-0,93	0,01	0,78	0,61-1,00	0,06

Modelos lineares generalizados mistos, assumindo município de residência e hospitais como efeitos aleatórios, com ajuste para sexo e grupo etário. Resultados em odds ratio (OR) seguido pelo intervalo de confiança de 95% (IC95%) e valor p. UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica.

Anexo D - Proporção de crianças e adolescentes com e sem comorbidades por região.

Tabela 17 – Proporção de crianças e adolescentes com e sem comorbidades entre as internadas por COVID-19 nos anos de 2020 e 2021

Região	**Número de Comorbidades N (%)**		
	0	**1**	**>1**
Norte	1059 (73,1)	306 (21,1)	83 (5,7)
Nordeste	2615 (63,9)	1115 (27,2)	364 (8,9)
Centro-Oeste	1205 (66,3)	437 (24)	175 (9,6)
Sudeste	5790 (64,5)	2367 (26,4)	818 (9,1)
Sul	1922 (61,9)	810 (26,1)	371 (12)

Fonte: SIVEP-Gripe. Frequências em número e porcentagem.

Anexo E – Aprovação do Comitê de Ética

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudos epidemiológicos da COVID-19 pediátrica no Estado de São Paulo e no Brasil

Pesquisador: Clóvis Artur Almeida da Silva
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 33118820.0.0000.0068
Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.075.025

Apresentação do Projeto:
Trata-se de um estudo observacional, de corte transversal, que utilizará para análise informações retiradas a partir de dados secundários de domínio público, contidos nos bancos de dados do Ministério da Saúde do Brasil relacionados à síndrome respiratória aguda grave (SRAG -2013 a 2020) e Síndrome gripal (SG - 2020), incluindo a pandemia da COVID-19. Os bancos de dados de SG correspondem às notificações de caso realizadas na plataforma online e-SUS VE (https://notifica.saude.gov.br/notificacoes). Já os bancos de SRAG são formulados a partir da notificação manual dos casos de SRAG pela ficha do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiologia da Gripe (SIVEP-Gripe). Esses bancos de dados são de domínio público e estão disponíveis no endereço eletrônico: https://opendatasus.saude.gov.br/organization/ministerio-da-saude. As seguintes variáveis estudadas serão sistematicamente analisadas a partir do banco de SRAG: idade atual, sexo, estado de residência do caso, sintomas (tosse, febre, odinofagia, dispneia, desconforto respiratório, dessaturação, vômitos e diarreia), internação em UTI, uso de suporte ventilatório (ventilação mecânica, suporte não invasivo e ausência de suporte), desfecho (cura ou óbito), comorbidades (cardiopatia, doença hematológica crônica, síndrome de Down, hepatopatia, asma, diabetes mellitus, doença neurológica, pneumopatia crônica, imunodeficiência/ imunodepressão, doença renal crônica, obesidade ou outras comorbidades), classificação final do caso (etiologia), e critério para classificação (laboratorial, epidemiológico ou clínico). As seguintes

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

variáveis também estudadas serão sistematicamente analisadas a partir do banco de SG: idade (inferida a partir da data de nascimento), sintomas, profissional de saúde, comorbidades, tipo e resultado de teste diagnóstico, estado, município, evolução do caso e classificação final do caso. Este banco iniciou a inclusão de dados em 15/03/2020. Até 26/05/2020, o banco tem mais de 1.900.000 notificações de casos de SG.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a incidência da COVID-19 e da SRAG causada por COVID-19 e outras etiologias em crianças e adolescentes no estado de São Paulo e no Brasil. Objetivo Secundário: Descrever e comparar dados demográficos, aspectos clínicos, comorbidades e desfechos associadas a infecção pelo SARS-CoV2 em crianças no Brasil. Comparar a SRAG causada e não causada pela COVID-19 na população pediátrica brasileira. Estudar temporalmente as tendências epidemiológicas da SRAG em crianças de 2013 a 2020, à luz da emergência da pandemia de COVID-19 em 2020 no Brasil.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco para os participantes. Os dados constam de banco de domínio público, sem a identificação dos participantes. Também não há benefícios diretos para os participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional, de corte transversal para avaliar dados epidemiológicos nacionais da infecção por SARS CoV-2 em crianças e adolescentes. Não há risco para os participantes, pois o estudo irá utilizar banco de dados de domínio público, sem a identificação dos participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores incluíram entre os termos de apresentação obrigatória: 1. a folha de rosto preenchida e assinada corretamente; 2. O TCLE – solicitam dispensa devido ao desenho do estudo e à utilização de banco de dados de domínio público sem a identificação dos participantes; 4. Cronograma.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo observacional, de corte transversal para avaliar dados epidemiológicos nacionais da infecção por SARS CoV-2 em crianças e adolescentes. Não há risco para os participantes, pois o estudo irá utilizar banco de dados de domínio público, sema identificação dos participantes.

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 4.075.025

Métodos corretos. O protocolo de estudo atende as normas de ética em pesquisa vigentes no país e não há impedimentos éticos para a sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo
sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1567360.pdf	05/06/2020 07:20:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Declara_Nao_Uso_TCLE.pdf	05/06/2020 07:19:30	Neusa Keico Sakita	Aceito
Outros	1560_aprovadoDeptoPed.pdf	05/06/2020 07:18:55	Neusa Keico Sakita	Aceito
Folha de Rosto	FR_CLOVIS_ARTUR_ALMEIDA_DA_SILVA_14176.pdf	03/06/2020 09:56:02	Neusa Keico Sakita	Aceito
Outros	Termo_Uso_de_Dados_Digitais_Eletronico_de_Saude_DrClovisSilva.pdf	29/05/2020 14:50:43	Neusa Keico Sakita	Aceito
Orçamento	Declaracao_Recursos.pdf	29/05/2020 14:50:25	Neusa Keico Sakita	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	29/05/2020 14:50:13	Neusa Keico Sakita	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Epidemiologico_COVID_19_pediatrico.docx	29/05/2020 14:49:58	Neusa Keico Sakita	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 4.075.025

SAO PAULO, 08 de Junho de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa:
Estudos epidemiológicos da COVID-19 pediátrica no Estado de São Paulo e no Brasil

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 380.871.625-87	Nome: Clóvis Artur Almeida da Silva
Telefone: 1126618563	E-mail: clovis.silva@hc.fm.usp.br

Instituição Proponente

CNPJ: 60.448.040/0001-22	Nome da Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

É um estudo internacional? Não

■ **Assistentes**

CPF/Documento	Nome
945.728.368-68	Neusa Keico Sakita

■ **Equipe de Pesquisa**

CPF/Documento	Nome
807.759.858-72	Magda Maria Sales CarneiroSampaio
134.413.438-67	Alexandre Archanjo Ferraro
043.830.773-90	BRAIAN LUCAS AGUIAR SOUSA
281.564.049-04	Werther Brunow de Carvalho

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Estudos epidemiológicos da COVID-19 pediátrica no Estado de São Paulo e no Brasil

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
380.871.625-87	Clóvis Artur Almeida da Silva	1126618563	clovis.silva@hc.fm.usp.br

Contato Científico: Clóvis Artur Almeida da Silva

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Observacional

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema
Síndrome Respiratória Aguda Grave
Síndrome Gripal em Crianças
COVID-19

Descritores Gerais para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
U07.1	COVID-19, vírus identificado

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
U07.1	COVID-19, vírus identificado

Desenho:

Estudo observacional de corte transversal

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave

Palavra-chave
Epidemiologia da COVID-19
COVID-19 pediátrico no Brasil
COVID-19

Detalhamento do Estudo

Resumo:

No final do ano de 2019 e início de 2020, o mundo testemunhou o surgimento do novo coronavírus "severe acute respiratory syndrome coronavirus-2" (SARS-CoV-2), causando a doença denominada "coronavirus disease 2019" (COVID-19). Apesar de ter apresentando uma rápida transmissão pelo planeta, a doença foi raramente reportada em populações pediátricas, particularmente avaliando comorbidades e desfechos. Até o presente momento não há estudos de incidência, complicações e desfechos da COVID-19 em crianças e adolescentes no estado de São Paulo ou no Brasil. Objetivos: O objetivo principal do estudo será avaliar a incidência da COVID-19 em crianças e adolescentes no estado de São Paulo e no Brasil. Secundariamente, estudaremos aspectos clínicos e epidemiológicos nessa faixa etária. Métodos: Trata-se de um estudo observacional, de corte transversal, que realizará uma análise de dados secundários de domínio público a partir de bancos de dados do Ministério da Saúde do Brasil relacionados a SRAG (2013 a 2020) e SG (2020), incluindo a pandemia da COVID-19. Os resultados serão apresentados como mediana (variação) ou média ± desvio padrão para variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. Em todos os testes estatísticos, o nível de significância será estabelecido em 5%.

Introdução:

Diferente da maior parte das infecções agudas por vírus respiratórios, mais frequentes e em geral com curso mais grave nos primeiros anos de vida, a presente pandemia, denominada severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), apresenta como uma de suas mais intrigantes peculiaridades a reduzida frequência de manifestações graves e a baixíssima taxa de mortalidade em crianças e adolescentes saudáveis, como bem demonstram dados da China, da Itália, dos EUA assim como os nossos próprios dados no Brasil (1-4). Analisando duas outras epidemias anteriores por coronavirus, constata-se que as crianças também foram pouco acometidas na SARS-CoV (2002) e na Middle East Respiratory Syndrome (MERS (2012) (5,6).

Numa das primeiras publicações sobre as manifestações clínicas da SARS-CoV-2, datada de 28 de fevereiro passado, Guan et al (1) analisaram 1.099 casos de Wuhan, China, todos confirmados por testes laboratoriais, e encontraram apenas 9 casos em menores de 14 anos de idade (0,9%) e somente um apresentou quadro considerado grave. Um pouco depois, uma revisão de 72.314 casos realizada pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças da China, mostrou que menos de 1% dos mesmos ocorreram em crianças menores de 10 anos de vida (7).

Algumas semanas atrás, o mesmo organismo chinês relatou características epidemiológicas de 2.143 casos pediátricos (<18 anos) com COVID-19 oriundos de todo o país, sendo que 731 destes casos foram confirmados laboratorialmente e 1.412 eram suspeitos (8). Entre os casos confirmados, 12,9% eram assintomáticos, 84,1% apresentavam sintomas de leves a moderados e apenas 2,9% tiveram quadro graves, com apenas três pacientes (0,4%) sendo considerados como críticos. Analisando mais detalhadamente os 171 casos confirmados atendidos no hospital pediátrico de Wuhan, com idades que variavam de 1 dia a 15 anos, como nos adultos, houve predomínio do sexo masculino (60,8%) e manifestações clínicas muito similares: febre foi observada em 41,5% das crianças e adolescentes em algum momento da evolução, sendo tosse e eritema da faringe outros achados comuns (9). Pneumonia foi diagnosticada em 111 pacientes (64.9%), enquanto 33 (19,3%) apresentavam apenas manifestações do trato respiratório superior e 27 (15,8%) eram assintomáticos. Opacidade bilateral do parênquima pulmonar em "vidro fosco" foi o achado radiológico mais comum, visto em 32,7% dos casos. Três pacientes, já mencionados também por Dong et al (2020), requereram suporte de terapia intensiva, com ventilação mecânica invasiva (1.75%). Estes apresentavam comorbidades (hidronefrose, leucemia em quimioterapia de manutenção e intussuscepção intestinal), sendo a única morte de toda a série aquela do lactente de 10 meses com intussuscepção.

Em meados de abril passado, entre os 239.279 casos notificados ao Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos, 2.572 ocorreram em pessoas com menos de 18 anos (1,1%), que representam 22% da população daquele país (3). Entre os 345 dos quais se dispunham de informações sobre comorbidades, 80 (23%) tinham pelo menos uma doença de base, sendo as mais frequentes a doença pulmonar crônica, incluindo aqui asma (40 casos), doença cardiovascular (25 casos) e imunossupressão (10 casos). Entre os 295 pacientes, dos quais havia também informação sobre hospitalização, 28 de 37 (77%) apresentavam comorbidades, incluindo aqui seis que precisaram de UTI. Por outro lado, entre os 258 que não requereram hospitalização, apenas 30 (12%) tinham alguma comorbidade. Aguardamos estudos mais detalhados sobre os óbitos entre crianças e adolescentes nos EUA.

Em uma recente Carta do Editor, Dr. Lorenzo D'Antiga, atuando numa unidade de transplante hepático pediátrico na cidade de Bérgamo, epicentro da pandemia na Itália, comunica que entre seus pacientes submetidos a imunossupressão, nenhum desenvolveu quadro pulmonar grave, embora vários tivessem apresentado teste positivo para COVID-19, sugerindo que nem todos os imunossuprimidos encontram-se em risco elevado para o desenvolvimento de complicações da doença (10). Confirmando essas observações preliminares, nos últimos dias, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, divulgou um comunicado sobre condutas a serem adotadas em crianças e adolescentes imunocomprometidos (incluindo casos de imunodeficiências primárias e secundárias), no qual explicita que a infeção é quase sempre pouco grave e autolimitada nessa faixa etária, mesmo naqueles pacientes considerados como imunologicamente incompetentes (11).

No último dia 27 de abril passado, Bi et al (12) publicaram um estudo retrospectivo de uma coorte de Shenzhen, também na China, com 391 casos confirmados de COVID-19 e 1.286 contactantes próximos, demonstrando que a taxa de infecção nas crianças abaixo de 10 anos foi equivalente à da população como um todo, e reforçam os achados anteriores de que poucas crianças desenvolveram sintomatologia grave.

A ideia da menor gravidade da SARS-Cov-2 nos primeiros anos de vida foi posta à prova nas duas últimas semanas com o aumento do número de descrições de crianças e adolescentes com quadro de choque com hiperinflamação, apresentando características semelhantes à doença de Kawasaki atípica ou síndrome do choque da doença de Kawasaki ou síndrome do choque tóxico, potencialmente relacionados ao vírus (13,14). A apresentação clínica nesses casos não foi primariamente pulmonar mas de febre elevada prolongada e choque, em alguns casos precedidas de manifestações gastrointestinais. Alterações de vasos coronários e acometimento cardíaco foram achados comuns nesses casos (14). Apesar da gravidade, esses casos são felizmente pouco numerosos até o momento.

Ainda não se conhece(m) bem a(s) razão(es) pelas quais as crianças e adolescentes são na sua maior parte mais resistentes a desenvolverem quadros graves de COVID-19 (15). Algumas hipóteses têm sido levantadas, sendo a primeira aquela segunda a qual a criança poderia apresentar a ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) – principal ligante do COVID-19 em células humanas - em densidade ou com configuração diferentes, ou que pudesse ter menor capacidade de se ligar ao vírus, ou ainda que a resposta das células alveolares à ECA2 seja menos lesiva (16). Em resumo, presume-se que a resposta intracelular induzida pela ECA2 seja diferente na faixa etária pediátrica quando comparada ao adulto, em especial ao idoso (15). A descrição da morte por COVID-19 de um lactente de 3 meses com a síndrome de Bartter, no Estado do Ceará, reforça o possível papel da ECA2 na infecção, uma vez que os portadores dessa tubulopatia de caráter autossômico recessivo apresentam níveis elevados de ECA2, assim como de renina e angiotensina (17). Este caso pode ser um exemplo interessante de como doenças genéticas raras podem contribuir para o entendimento da fisiopatologia de doenças frequentes, podendo a descrição de outras condições trazer luz para a compreensão e o tratamento mais adequado da SARS-Cov-2. Num mapeamento recente das doenças genéticas no Brasil, Cardoso et al (2019) observaram uma grande concentração das mesmas na região Nordeste (18), o que nos leva a crer que o conhecimento amplo das comorbidades associadas aos casos pediátricos de COVID-19 possa ser de particular interesse para se entender a patogenia da doença.

Outra hipótese para explicar a maior resistência de crianças a quadros graves de COVID-19 estaria relacionada com a própria imaturidade imunológica, tanto da resposta inata (sobretudo a reação inflamatória) como da adaptativa (anticorpos e linfócitos T) (15). Como em outras infecções, as lesões tissulares não resultam apenas da ação direta do patógeno mas também decorrem da ação dos

vários elementos da resposta imune na sua tentativa de eliminar o agente invasor. A resposta imune, por sua vez, depende da "história" imunológica de cada um, onde infecções prévias, assim como o estado de maturidade e de ativação do sistema imune no momento da nova infecção, podem – juntos – determinar o curso diferente da doença em diferentes indivíduos, e aqui certamente a faixa etária e as comorbidades podem ter grande influência.
Considerando em particular o possível papel dos anticorpos, podemos inferir que adultos devem apresentar moléculas com reatividade cruzada ao COVID-19, mesmo sem atividade neutralizante, adquiridas como resposta a viroses anteriores. Esses anticorpos podem mediar uma intensa atividade inflamatória, tanto pela deposição local de imunocomplexos como pela ligação aos receptores para o fragmento Fc da molécula da imunoglobulina, presentes nas células apresentadoras de antígenos do pulmão, e por outros mecanismos (19,20).
Tem sido demonstrado que pacientes com quadros graves de COVID-19 apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas - uma verdadeira "tempestade" de citocinas, no entender de alguns estudiosos - que podem estar associados com o quadro classificado como septicemia viral assim como às lesões de tecidos e órgãos, à coagulação intravascular disseminada e à disfunção e falência de múltiplos órgãos (21-23). Outra hipótese seria de que a criança saudável seja menos propícia e desenvolver fenômenos associados com imunodesregulação.
Outra peculiaridade da SARS-Cov-2 na criança e que precisa ser melhor investigada refere-se à raridade da linfocitopenia, que, ao contrário, está presente em quase todos os adultos com quadros importantes de COVID-19 (1,9). Lu e cols, no seu trabalho pioneiro já mencionado (9), mostraram que linfocitopenia (<1,2×109/L) foi observada em apenas 3,5% das crianças infectadas, em contraste com 83,2% entre os 1.099 pacientes de todas as idades analisados por Guan e cols (1). Como os números de linfócitos totais e suas principais subpopulações são naturalmente elevados em lactentes e pré-escolares sadios (24), essa observação precisa ser melhor compreendida, não se podendo afirmar no momento que a manutenção de um bom número de linfócitos no sangue periférico seja a causa da menor gravidade da doença na criança.
Além disto, a COVID-19 foi raramente reportada em populações específicas de adolescentes saudáveis e com doenças crônicas pré-existentes (25). Até o presente não há estudos de incidência da COVID-19 em crianças e adolescentes no estado de São Paulo, assim como no Brasil. Além disto, as publicações recentes já disponíveis ainda não nos permitem avaliar a real predisposição e risco da COVID-19 em crianças e adolescentes com comorbidades versus adultos, ainda desconhecidas na pandemia do Brasil.
Um outro aspecto relevante e que não foi previamente estudado, é a comparação das manifestações clinicas, comorbidades, taxa de internação, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), uso de suporte ventilatório e taxa de mortalidade em crianças versus adolescentes, assim como entre os sexos. Uma análise epidemiológica sistemática de todos os casos notificados de SRAG e SG causadas pela COVID-19 na população pediátrica brasileira ainda não foi realizada.

Hipótese:

A nossa hipótese é que a incidência de COVID-19 e suas complicações na população pediátrica brasileira sejam menores que na população adulta. A relação entre presença de comorbidades prévias e piores desfechos pode também ocorrer em crianças e adolescentes, assim como pode haver diferença nos desfechos entre crianças e adolescentes, considerando diferentes faixas etárias.

Objetivo Primário:

Avaliar a incidência da COVID-19 e da SRAG causada por COVID-19 e outras etiologias em crianças e adolescentes no estado de São Paulo e no Brasil.

Objetivo Secundário:

Descrever e comparar dados demográficos, aspectos clínicos, comorbidades e desfechos associadas a infecção pelo SARS-CoV2 em crianças no Brasil.
Comparar a SRAG causada e não causada pela COVID-19 na população pediátrica brasileira.
Estudar temporalmente as tendências epidemiológicas da SRAG em crianças de 2013 a 2020, à luz da emergência da pandemia de COVID-19 em 2020 no Brasil.

Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo observacional, de corte transversal, que utilizará para análise informações retiradas a partir de dados secundários de domínio público, contidos nos bancos de dados do Ministério da Saúde do Brasil relacionados a SRAG (2013 a 2020) e SG (2020), incluindo a pandemia da COVID-19.
Os bancos de dados de SG correspondem as notificações de caso realizadas na plataforma online e-SUS VE (https://notifica.saude.gov.br/notificacoes). Já os bancos de SRAG são formulados a partir da notificação manual dos casos de SRAG pela ficha do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiologia da Gripe (SIVEP-Gripe). Esses bancos de dados são de domínio público e estão disponíveis no endereço eletrônico: https://opendatasus.saude.gov.br/organization/ministerio-da-saude.
As seguintes variáveis estudadas serão sistematicamente analisadas a partir do banco de SRAG: idade atual, sexo, estado de residência do caso, sintomas (tosse, febre, odinofagia, dispneia, desconforto respiratório, dessaturação, vômitos e diarreia), internação em UTI, uso de suporte ventilatório (ventilação mecânica, suporte não invasivo e ausência de suporte), desfecho (cura ou óbito), comorbidades (cardiopatia, doença hematológica crônica, síndrome de Down, hepatopatia, asma, diabetes mellitus, doença neurológica, pneumopatia crônica, imunodeficiência/ imunodepressão, doença renal crônica, obesidade ou outras comorbidades), classificação final do caso (etiologia), e critério para classificação (laboratorial, epidemiológico ou clínico).
As seguintes variáveis também estudadas serão sistematicamente analisadas a partir do banco de SG: idade (inferida a partir da data de nascimento), sintomas, profissional de saúde, comorbidades, tipo e resultado de teste diagnóstico, estado, município, evolução do caso e classificação final do caso. Este banco iniciou a inclusão de dados em 15/03/2020. Até 26/05/2020, o banco tem mais de 1.800.000 notificações de casos de SG.

Riscos:

O projeto incluirá apenas análises de variáveis a partir de bancos de dados disponíveis em domínio público. Portanto, não há riscos.

Benefícios:

Acreditamos que um maior conhecimento sobre a infecção pelo novo Coronavírus na faixa etária pediátrica pode trazer uma contribuição importante para a melhor compreensão da prevalência, comorbidades e fatores de risco associados a mortalidade pela doença.

Metodologia de Análise de Dados:

A amostra será de conveniência. O processamento e análise dos dados serão realizados na 14ª versão do STATA (Data Analysis and Statistical software). Os resultados serão apresentados como mediana (variação) ou média ± desvio padrão para variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. Em todos os testes estatísticos, o nível de significância será estabelecido em 5%.Critério(s) de

inclusão

Desfecho Primário:
Não se aplica

Tamanho da Amostra no Brasil: 1.963.615

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	1.963.615

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?
Sim

Detalhamento:
A fonte de dados já disponível, será coletado do Bancos de dados em domínio público do Ministério da Saúde do Brasil.

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:
1.963.615

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
grupo unico	19.636	sem intervenção

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?
Não

Propõe dispensa do TCLE?
Sim

Justificativa:
O projeto incluirá apenas análises de variáveis a partir de bancos de dados disponíveis em domínio público. Portanto, não há riscos.

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?
Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
analise estatistica	01/08/2020	31/08/2021
organização banco de dados	01/07/2020	31/08/2020

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R$)
proprio	Custeio	R$ 0,00
Total em R$		R$ 0,00

Bibliografia:

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print] 2. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA 2020;Mar 23:[Epub ahead of print]. 3. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T, CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 10;69(14):422-426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4 4. Boletim Epidemiológico no 6 da Secretária de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, COE-COVID, 3 abril 2020. https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/03/BE6-Boletim-Especial-do-COE.pdf 5. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:68-74. 6. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. Lancet Infect Dis 2018;18:e217-e227 7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print] 8. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702. 9. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073. [Epub ahead of print]. 10. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. Liver Transpl. 2020 Mar 20. [Epub ahead of print]. 11. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). COVID-19 rapid guideline: children and young people who are immunocompromised. NICE guideline [NG174] Published date: 01 May 2020 12. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, ZhangZ et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in

391 cases and 1286 oftheir close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. TheLancet Infectious Diseases DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5 13. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. Hosp Pediatr. 2020; doi: 10.1542/hpeds.2020-0123 14. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. TheLancet. Published online May 6, 2020 doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1) 15. Palmeira P, Barbuto JAM, Silva CAA, Carneiro-Sampaio M. Why is SARS-CoV-2 infection milder among children? Clinics (S. Paulo) 2020 in press. 16. Fang F, Luo XP. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2020;58(2):81-85. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.001. 17. Besouw, MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: Questions of class. Pediatr Nephrol. (2019). https://doi.org/10.1007/s00467-019-04371-y. 18. Cardoso GC, Oliveira MZ, Paixão-Côrtes VN, Castilla EE, Schuler-Faccini L. Clusters of genetic diseases in Brazil. J Community Genet. 2019 ;10(1):121-12. 19. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick L, Rattigan SM, Borgert B, Moreno C, Solomon BD, Rodriguez-Barraquer I, Lessler J, Salje H, Burke DS, Wesolowski A, Cummings DAT. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. MedRxiv. doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771 20. St John AL, Rathore APS. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. Nat Rev Immunol. 2019;19(4):218-230. 21. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X 22. Barbuto JA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a rare diagnosis, an even rarer opportunity to appraise our understanding of the immune system. Autops Case Rep. 2015;5(1):1-5. doi: 10.4322/acr.2014.042. 23. Dolhnikoff M, Duarte-Neto NA, Monteiro RAA, Ferraz-da-Silva LF, Oliveira EP, Saldiva PHN, Mauad T, Negri EM. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. Clinics (S. Paulo) in press 24. van Gent R, van Tilburg CM, Nibbelke EE, Otto SA, Gaiser JF, Janssens-Korpela PL, et al. Refined characterization and reference values of the pediatric T- and B-cell compartments. Clin Immunol. 2009;133(1):95-107. 25. Silva CA, Queiroz LB, Fonseca CB, Silva LE, Lourenco B, Marques HH. Spotlight for healthy and preexisting chronic diseases adolescents during COVID-19 pandemic. Clinics (S. Paulo) 2020 in press.

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Cronograma	cronograma.pdf
Folha de Rosto	FR_CLOVIS_ARTUR_ALMEIDA_DA_SILVA_14176.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Epidemiologico_COVID_19_pediatrico.docx
Orçamento	Declaracao_Recursos.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Declara_Nao_Uso_TCLE.pdf
Outros	Termo_Uso_de_Dados_Digitais_Eletronico_de_Saude_DrClovisSilva.pdf
Outros	1560_aprovadoDeptoPed.pdf

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa: Sim

Prazo: Até a publicação dos resultados

Anexo F - Ficha de Notificação do SIVEP-Gripe

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

Nº

SIVEP Gripe
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE
31/03/2020

FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO

CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO):
Indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou saturação de O_2 < 95% ou desconforto respiratório ou que evoluiu para óbito por SRAG independente de internação.

1 Data do preenchimento da ficha de notificação: ____|____|_____
2 Data de 1ºs sintomas: ____|____|_____

3 UF: __|__
4 Município: _____ Código (IBGE): __|__|__|__|__|__

5 Unidade de Saúde: _____ Código (CNES): __|__|__|__|__|__|__

Dados do Paciente

6 CPF do cidadão: __|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__
7 Nome: _____
8 Sexo: |__| 1- Masc. 2- Fem. 9- Ign
9 Data de nascimento: ____|____|_____
10 (ou) Idade: __|__|__ 1-Dia 2-Mês 3-Ano |__|
11 Gestante: |__| 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4-Idade Gestacional Ignorada 5-Não 6-Não se aplica 9-Ignorado
12 Raça/Cor: |__| 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado
13 Se indígena, qual etnia? _____
14 Escolaridade: |__| 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) 2- Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série) 3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado
15 Ocupação: _____
16 Nome da mãe: _____

Dados de residência

17 CEP: __|__|__|__|__ - __|__|__
18 UF: __|__
19 Município: _____ Código (IBGE): __|__|__|__|__|__
20 Bairro: _____
21 Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____
22 Nº: _____
23 Complemento (apto, casa, etc...): _____
24 (DDD) Telefone: __|__ - __|__|__|__|__|__|__|__|__
25 Zona: |__| 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado
26 País: (se residente fora do Brasil) _____

Dados Clínicos e Epidemiológicos

27 Paciente tem histórico de viagem internacional até 14 dias antes do início dos sintomas? |_| 1-Sim 2-Não 9-Ign
28 Se sim: Qual país? _____
29 Em qual local? _____
30 Data da viagem: ___|___|____
31 Data do retorno: ___|___|____
32 É caso proveniente de surto de SG que evoluiu para SRAG? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado
33 Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado
34 Paciente trabalha ou tem contato direto com aves ou suínos? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado
35 Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado
|__| Febre |__| Tosse |__| Dor de Garganta |__| Dispneia |__| Desconforto Respiratório
|__| Saturação O_2< 95% |__| Diarreia |__| Vômito |__| Outros_____
36 Possui fatores de risco/comorbidades? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado
Se sim, qual(is)? (Marcar X)
|__| Puérpera (até 45 dias do parto) |__| Doença Cardiovascular Crônica |__| Doença Hematológica Crônica
|__| Síndrome de Down |__| Doença Hepática Crônica |__| Asma
|__| Diabetes *mellitus* |__| Doença Neurológica Crônica |__| Outra Pneumopatia Crônica
|__| Imunodeficiência/Imunodepressão |__| Doença Renal Crônica |__| Obesidade, IMC |_____|
|__| Outros _____
37 Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado
38 Data da vacinação: ____|____|_____

Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, data: ____|____|_____
a mãe amamenta a criança? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

Se >= 6 meses e <= 8 anos:
Data da dose única 1/1: ____|____|_____ (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores)
Data da 1ª dose: ____|____|_____ (1ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)
Data da 2ª dose: ____|____|_____ (2ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)

Dados de Atendimento

39 Usou antiviral para gripe? |__|
1-Sim 2-Não 9-Ignorado

40 Qual antiviral? |__|
1-Oseltamivir 2-Zanamivir
3-Outro, especifique:_____

41 Data início do tratamento
____|____|_____

42 Houve internação? |__|
1-Sim 2-Não 9-Ignorado

43 Data da internação por SRAG:
____|____|_____

44 UF de internação:
__|__

45 Município de internação:
_____
Código (IBGE):
__|__|__|__|__|__

46 Unidade de Saúde de internação:
_____
Código (CNES):
__|__|__|__|__|__|__

47 Internado em UTI? |__|
1-Sim 2-Não 9-Ignorado

48 Data da entrada na UTI:
____|____|_____

49 Data da saída da UTI:
____|____|_____

50 Uso de suporte ventilatório: |__|
1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo
3-Não 9-Ignorado

51 Raio X de Tórax: |__|
1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação
4-Misto 5-Outro:_____
6-Não realizado 9-Ignorado

52 Data do Raio X:
____|____|_____

53 Coletou amostra? |__|
1-Sim 2-Não 9-Ignorado

54 Data da coleta:
____|____|_____

55 Tipo de amostra: |__|
1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Broco-alveolar
3-Tecido *post-mortem* 4-Outra, qual? _____
9-Ignorado

Dados Laboratoriais

56 Nº Requisição do GAL: _____

57 Resultado da IF/outro método que não seja Biologia Molecular: |__|
1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado
5-Aguardando resultado 9-Ignorado

58 Data do resultado da IF/outro método que não seja Biologia Molecular:
____|____|_____

59 Agente Etiológico – IF/outro método que não seja Biologia Molecular:
Positivo para Influenza? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? |__| 1- Influenza A 2- Influenza B

Positivo para outros vírus? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X)
|__| Vírus Sincicial Respiratório |__| Parainfluenza 1 |__| Parainfluenza 2 |__| Parainfluenza 3 |__| Adenovírus
|__| Outro vírus respiratório, especifique: _____

60 Laboratório que realizou IF/outro método que não seja Biologia Molecular:
_____
Código (CNES):
__|__|__|__|__|__|__

61 Resultado da RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: |__|
1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado

62 Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular:
____|____|_____

63 Agente Etiológico – RT-PCR/outro método por Biologia Molecular:
Positivo para Influenza? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? |__| 1- Influenza A 2- Influenza B

Influenza A, qual subtipo? |__| 1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A/H3N2 3-Influenza A não subtipado
4-Influenza A não subtipável 5-Inconclusivo 6-Outro, especifique: _____

Influenza B, qual linhagem? |__| 1-Victoria 2-Yamagatha 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____

Positivo para outros vírus? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X)
|__| SARS-CoV-2 |__| Vírus Sincicial Respiratório |__| Parainfluenza 1 |__| Parainfluenza 2 |__| Parainfluenza 3
|__| Parainfluenza 4 |__| Adenovírus |__| Metapneumovírus |__| Bocavírus |__| Rinovírus
|__| Outro vírus respiratório, especifique: _____

64 Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular:
_____
Código (CNES):
__|__|__|__|__|__|__

Conclusão

65 Classificação final do caso: |__|
1-SRAG por influenza
2-SRAG por outro vírus respiratório
3-SRAG por outro agente etiológico, qual _____
4-SRAG não especificado
5- COVID-19

66 Critério de Encerramento: |__|
1-Laboratorial
2-Vínculo-Epidemiológico
3-Clínico

67 Evolução do Caso: |__|
1-Cura 2-Óbito 9-Ignorado

68 Data da alta ou óbito:
____|____|_____

69 Data do Encerramento:
____|____|_____

70 OBSERVAÇÕES:

71 Profissional de Saúde Responsável:
_____

72 Registro Conselho/Matrícula:
__|__|__|__|__|__|__

Anexo G - Publicações

Open access Original research

BMJ Open

Non-communicable diseases, sociodemographic vulnerability and the risk of mortality in hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study

Braian Lucas Aguiar Sousa ,[1] Alexandra Brentani,[1] Cecilia Claudia Costa Ribeiro,[2] Marisa Dolhnikoff,[3] Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi,[1] Ana Paula Scoleze Ferrer,[1] Alexandre Archanjo Ferraro[1]

To cite: Sousa BLA, Brentani A, Costa Ribeiro CC, *et al*. Non-communicable diseases, sociodemographic vulnerability and the risk of mortality in hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *BMJ Open* 2021;**11**:e050724. doi:10.1136/bmjopen-2021-050724

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050724).

Received 26 February 2021
Accepted 10 August 2021

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Alexandre Archanjo Ferraro; ferraro@usp.br

ABSTRACT

Objectives To analyse how previous comorbidities, ethnicity, regionality and socioeconomic development are associated with COVID-19 mortality in hospitalised children and adolescents.

Design Cross-sectional observational study using publicly available data from the Brazilian Ministry of Health.

Setting Nationwide.

Participants 5857 patients younger than 20 years old, all of them hospitalised with laboratory-confirmed COVID-19, from 1 January 2020 to 7 December 2020.

Main outcome measure We used multilevel mixed-effects generalised linear models to study in-hospital mortality, stratifying the analysis by age, region of the country, presence of non-communicable diseases, ethnicity and socioeconomic development.

Results Individually, most of the included comorbidities were risk factors for mortality. Notably, asthma was a protective factor (OR 0.4, 95% CI 0.24 to 0.67). Having more than one comorbidity increased almost tenfold the odds of death (OR 9.67, 95% CI 6.89 to 13.57). Compared with white children, Indigenous, Pardo (mixed) and East Asian had significantly higher odds of mortality (OR 5.83, 95% CI 2.43 to 14.02; OR 1.93, 95% CI 1.48 to 2.51; OR 2.98, 95% CI 1.02 to 8.71, respectively). We also found a regional influence (higher mortality in the North—OR 3.4, 95% CI 2.48 to 4.65) and a socioeconomic association (lower mortality among children from more socioeconomically developed municipalities—OR 0.26, 95% CI 0.17 to 0.38)

Conclusions Besides the association with comorbidities, we found ethnic, regional and socioeconomic factors shaping the mortality of children hospitalised with COVID-19 in Brazil. Our findings identify risk groups among children that should be prioritised for public health measures, such as vaccination.

Strengths and limitations of this study

- ► This is the most comprehensive study in Brazil on risk factors for mortality of hospitalised children with COVID-19, covering both clinical and sociodemographic characteristics in a large population.
- ► We included a large number of patients, representative of all of the country's regions, all of them with laboratory-confirmed COVID-19.
- ► Our analysis relied on secondary data, with a high rate of missingness for ethnicity, but we have no evidence to believe in a differential missingness among ethnicities.
- ► We did not have data on out-of-hospital mortality, which might be substantial especially in lower socioeconomic settings, possibly resulting in an underestimation of the pandemic effect in these settings.
- ► We included hospitalised children only, therefore, our results might not be extrapolated for children with a less severe clinical presentation.

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic is the most significant health challenge of the century so far, with more than 160 million infected and 3.3 million deaths as of May 2021.[1] After a first wave that elicited radical containment measures around the world, during the last months of 2020, we have watched the numbers rise again, prompting countries to reinstate lockdowns and reinforce containment policies, with special focus on vaccination. Unfortunately, Brazil has lagged. The federal government has been widely criticised for questioning the seriousness of the disease or denying its gravity altogether,

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-050724 on 6 September 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 28, 2022 by guest. Protected by copyright.

delaying a timely response.[2 3] The country is currently struggling with its vaccination strategy, an effort hindered by partisan politics.

Children and adolescents are mostly spared by COVID-19, with few having severe symptoms and even fewer dying.[4] However, the description of the multisystem inflammatory syndrome in children reinforced that, although rare, severe clinical presentation and death is possible in the paediatric population.[5] Multiple studies have associated the presence of underlying comorbidities with severe clinical presentation and unfavourable outcomes in paediatric COVID-19 patients,[6–9] however, this association is less established than for adults. Additionally, it is well recognised that ethnic minorities and those with less favourable socioeconomic status (SES) suffer a disproportionate impact of the COVID-19 pandemic,[10 11] but few studies address this reality in children specifically.

In this study, we analyse a large dataset of COVID-19 hospitalised children and adolescents in Brazil to assess risk factors for mortality in this age group. We focused our attention on the association with non-communicable diseases (NCDs) and sociodemographic variables such as country region, socioeconomic development, ethnicity and age.

METHODS

Study design and population

This is a cross-sectional observational study using publicly available data from the Brazilian Ministry of Health. We analysed the SIVEP (Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica)-Gripe database,[12] which contains prospectively collected data from all patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) across the country. In Brazil, the notification of SARS is mandatory, and all the registered cases are included in the dataset. The reporting form is standardised and usually filled in during hospitalisation. The studied data comprises all reported COVID-19 hospitalisations in Brazil, up to 7 December 2020 (online supplemental appendix p.1). We included all the patients younger than 20 years old, hospitalised with PCR-confirmed COVID-19 and with a known outcome.

Brazil is divided into 26 states and the Federal District, and grouped in 5 macroregions: North, Northeast, Central-west, Southeast and South. For analytical purposes, we chose to divide the country into two maximally contrasting regions: North (comprising the North and Northeast macroregions) and South (comprising the Central-west, Southeast and South macroregions). This division was based on economic, health and educational indexes, and is usual in sociodemographic and economic studies of the Brazilian population. Previous literature on COVID-19 in Brazil also divided the country in a similar way.[13]

The Brazilian Institute of Geography and Statistics divides the Brazilian population in five categories, based on self-reported skin colour: Branco (white), Amarelo (East Asian), Preto (black), Indígena (indigenous) and Pardo.[14] Pardo refers to mixed and diverse ethnic background, as a result of the intense ethnic mixing that characterises Brazilian people. In late 2020, 46.4% of Brazilians identified themselves as Pardo, 44% as white, 8.6% as black, and 1% as East Asian or indigenous.[15]

GeoSES is a Brazilian composite SES index that incorporates education, poverty, mobility, wealth, segregation, income and deprivation of resources and services, generating a score for each municipality ranging from −1 (less developed) to 1 (most developed) with good association with the Human Development Index (HDI).[16] We used the GeoSES of the patient's municipality as a proxy of SES, categorising by GeoSES terciles (high, middle, low) when necessary. It is important to note that in Brazil there is a considerable overlap between the regional, ethnic, and socioeconomic variables mentioned above (online supplemental appendix p.2–3).

To address NCDs, we retrieved data from the SIVEP-Gripe on previous comorbidities. The dataset comprises the following conditions: cardiovascular disease, haematological disease, hepatic disease, asthma, diabetes, neurological disease, pulmonary disease, immunosuppression, kidney disease, obesity, Down Syndrome and 'other comorbidities'. Therefore, most of the diseases are included in groups of diagnosis, rather than specific conditions.

The rate of missing data or data reported as 'unknown' varied among the variables. For comorbidities, we chose to assume missing data as absence of that comorbidity. More information on the handling of missingness can be found in online supplemental appendix p.4.

The outcome of interest was in-hospital mortality in children and adolescents with positive PCR for COVID-19.

Statistical analysis

Categorical variables were described using their absolute and relative frequency, and continuous variables using their mean and SD. Distribution according to outcome was initially analysed through the χ^2 test (categorical variables), the t-test (continuous variables normally distributed) or the Kruskal-Wallis rank test (continuous variables not normally distributed).

Multilevel mixed-effects generalised linear models (GLM) were built to calculate the OR and 95% CIs between exposure and outcome. Although survival analysis would be the best statistical choice, as it allows dealing with censored data, we had concerns over the reliability of time records in our data set, prompting us to choose GLM instead. We assumed the municipality where the subject resided and the health unit where hospitalisation occurred to be random effects. To study the association between sociodemographic factors together and mortality, we developed five explanatory models. Crude analysis, adjusting only for sex (model 1), was followed by adjustment for possible confounders (sex, age group, GeoSES, ethnicity and country region—model 2). To address the hypothesis of interaction between NCDs and

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-050724 on 6 September 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 28, 2022 by guest. Protected by copyright.

socioeconomic factors, we also build a model accounting for this possibility (model 3). Given the broad age range in paediatrics, the final models are equivalent to model 3, but present the results separately for those 10 years old or younger and older than 10 years old (models 4 and 5, respectively). We performed sensitivity analysis to determine the robustness of our findings by examining the extent to which results change by values of unmeasured variables—in this cases, unmeasured confounding—using the evalue module for STATA.[17] The data analysis was performed using STATA Statistical Software, V.14 (Stata 2015. Stata Statistical Software: Release 14. StataCorp).

Role of the funding source

This study received no funding.

Patient and public involvement

Since we conducted an epidemiological analysis of publicly available unidentified data, patients or the public were not involved in the design, conduct, reporting, or dissemination plans of our research.

RESULTS

From 1 January 2020 to 7 December 2020, the SIVEP-Gripe database included 1 000 024 patients. We filtered it by age to only include patients less than 20 years old, finding a total of 79 498. Of that total, only 7706 had a positive PCR for SARS-CoV-2, and 758 of them were not hospitalised. Out of the 6948 remaining, the outcome was known for 5857, the final population included in our analysis (figure 1).

Concerning missingness, 1385 (23.6%) patients had no ethnicity recorded and 166 (2.8%) did not have GeoSES data available. Sex was unknown for one patient (online supplemental appendix p.4).

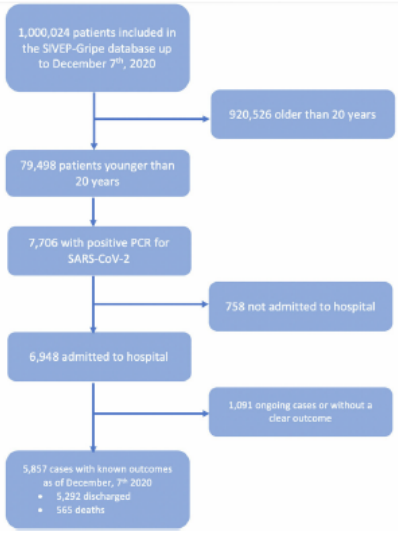


Figure 1 Flow chart of the patients included in this study.

Table 1 describes the sociodemographic and clinical features of the included patients. There was an even distribution among sexes, both in hospitalisation (51.4% male vs 48.6% female) and in death rates. The mortality for age follows a U-shaped curve, with a higher death rate among neonates and adolescents.

The North region accounted for 36% of the included patients, the same proportion of the population living in the region.[18] However, despite accounting for only one-third of the hospitalisations, this region concentrated 57% of the deaths. We found an overall mortality of 9.6% in the country, but it varied among regions, with a higher rate in the North. The overall mortality varied over time, with a higher rate in the early months of the pandemic—up to May 2020, for instance, it was 13.3%, declining consistently over the following months. We also found that although the distribution of cases among ethnicities roughly mirrors the population distribution, some ethnicities have a higher mortality than others, notably Indigenous and Pardo. Additionally, children who died lived in municipalities less socioeconomically developed than those who survived (GeoSES −0.23 vs −0.058, p<0.001).

In order to provide a clear picture of the disease distribution, we analysed the number of hospitalisations and mortality state by state (figure 2). São Paulo, the state with the largest population, leads with 1880 reported hospitalisations. However, proportionally to the total state population, São Paulo was only the fourth in the country, after Sergipe, Pernambuco and the Federal District. Roraima, the least populated state in Brazil, had the highest mortality rate (70.6%), a figure that needs to be interpreted with care due to the low number of cases reported in the state (only 18). The states with the highest mortality rates were mostly concentrated in the North.

Analysing NCDs prevalence, 39.6% of the children had at least one comorbidity, in the overall studied population and for both regions equally. The most frequently reported NCDs among hospitalised children with COVID-19 were asthma (7.8%), followed by immunosuppression (5.4%) and neurological conditions (5.1%). Multiple NCDs were reported by 10.4%. The overall mortality rate for children with NCDs was 15.8%, against 5.6% in healthy children. With the exception of asthma, all comorbidities increased the rate of death, especially kidney disease (29.2%) and cardiovascular disease (26.3%). Although we found a higher frequency of patients with one comorbidity in less developed settings, the frequency of patients with several comorbidities was fairly balanced among different sociodemographic realities (online supplemental appendix p.5).

Assessing the OR of mortality for all comorbidities and for cumulative comorbidities, we found that almost all categories significantly increased the odds of death. The exceptions were asthma, which appeared to be a protective factor (OR 0.42, 95% CI 0.24 to 0.67) in this population and hepatic diseases. Individually, cardiovascular disease

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-050724 on 6 September 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 28, 2022 by guest. Protected by copyright.

Table 1 Sociodemographic description and preexisting non-communicable diseases for survivors and non-survivors among children and adolescents hospitalised with COVID-19

Characteristic	Categories	Survivors (N=5292)	Non-Survivors (N=565)
Region	North (N=2123)	1801 (84.8%)	322 (15.2%)
	South (N=3734)	3491 (93.5%)	243 (6.5%)
Age	0–28 days (N=362)	306 (84.5%)	56 (15.5%)
	29 days to 2 years (N=2122)	1939 (91.4%)	183 (8.6%)
	2–10 years (N=1433)	1340 (93.5%)	93 (6.5%)
	10–15 years (N=759)	667 (87.9%)	92 (12.2%)
	15–20 years (N=1181)	1040 (88.1%)	141 (11.9%)
Mean age by region (years)	North (N=2123)	6.6 (6.7)	7.0 (7.2)
	South (N=3734)	7.1 (6.9)	9.0 (7.4)
Sex	Male (N=3011)	2725 (90.5%)	286 (9.5%)
	Female (N=2845)	2566 (90.2%)	279 (9.8%)
Ethnicity	White (N=1833)	1704 (93%)	129 (7%)
	Pardo (N=2363)	2070 (87.6%)	293 (12.4%)
	Black (N=199)	182 (91.5%)	17 (8.5%)
	East Asian (N=36)	30 (83.3%)	6 (16.7%)
	Indigenous (N=41)	28 (68.3%)	13 (31.7%)
	Missing/unknown ethnicity (N=1385)	1278 (92.3%)	107 (7.7%)
NCDs	With any NCD (N=2318)	1952 (84.2%)	366 (15.8%)
	Without NCD (N=3539)	3340 (94.4%)	199 (5.6%)
	Cardiovascular disease (N=232)	171 (73.7%)	61 (26.3%)
	Asthma (N=455)	436 (95.8%)	19 (4.3%)
	Diabetes (N=150)	118 (76.7%)	32 (21.3%)
	Pulmonary disease (N=131)	111 (84.7%)	20 (15.3%)
	Obesity (N=88)	72 (81.8%)	16 (18.2%)
	Immunosuppression (N=317)	241 (76%)	76 (24%)
	Neurological disease (N=299)	243 (81.3%)	56 (18.7%)
	Renal disease (N=96)	68 (70.8%)	28 (29.2%)
	Liver disease (N=32)	25 (78.1%)	7 (21.9%)
	Hematologic disease (N=149)	123 (82.5%)	26 (17.5%)
GeoSES		−0.058 (0.31)	−0.23 (0.33)

Data are number (%) or mean (SD). GeoSES is a socioeconomic status index that ranges from −1 (less developed) to +1 (more developed). Missingness was found in both ethnic variables and GeoSES. One patient had no data on 'sex'.
NCD, non-communicable disease.

was the category that presented the strongest association with mortality (OR 4.98, 95% CI 3.31 to 7.49), followed by kidney disease (OR 4.79, 95% CI 2.67 to 8.6) and immunosuppression (OR 3.41, 95% CI 2.39 to 4.86). Having two or more comorbidities increased almost 10-fold the odds of death (OR 9.67, 95% CI 6.89 to 13.57) (figure 3). It is important to note that we excluded asthma when analysing multiple comorbidities.

Our next step was to study how regionality, socioeconomic and ethnic variables are associated with mortality. Figure 4 illustrates the association between each of those factors and COVID-19 mortality in hospitalised children. We found that Pardo (OR 1.93, 95% CI 1.48 to 2.51), East Asian (OR 2.98, 95% CI 1.02 to 8.71) and Indigenous ethnicities (OR 5.83, 95% CI 2.43 to 14.02) have significantly increased mortality figures when compared with White. Analysing regions, children in the North region had more than three times the odds of death when compared with those in the South (OR 3.4, 95% CI 2.48 to 4.65). SES, estimated by the GeoSES index, also showed a significant correlation with mortality: children from cities in the middle third GeoSES group had a 50% lower odds of mortality when compared with those in the lowest third (OR 0.5, 95% CI 0.37 to 0.69). As for those in more developed cities, the odds reduction was almost 75% (OR 0.26, 95% CI 0.17 to 0.38).

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-050724 on 6 September 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 28, 2022 by guest. Protected by copyright.

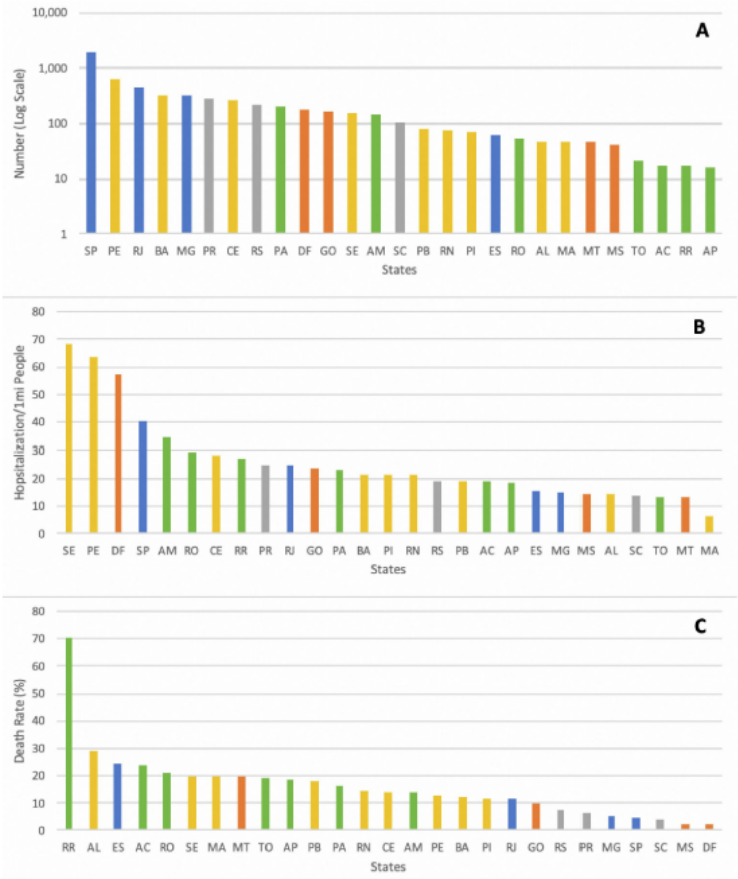


Figure 2 Distribution of COVID-19 paediatric hospitalisations in absolute numbers (A), proportional to population (B) and death rate (C) by state. N=5857. Bars are coloured by state macroregion: blue for Southeast; yellow for Northeast; grey for South; green for North; orange for Centre west. AC, Acre; AL, Alagoas; AM, Amazonas; AP, Amapá; BA, Bahia; CE, Ceará; DF, Distrito Federal; ES, Espírito Santo; GO, Goiás; MA, Maranhão; MG, Minas Gerais; MS, Mato Grosso do Sul; MT, Mato Grosso; PA, Pará; PB, Paraíba; PE, Pernambuco; PI, Piauí; PR, Paraná; RJ, Rio de Janeiro; RN, Rio Grande do Norte; RO, Rondônia; RR, Roraima; RS, Rio Grande do Sul; SC, Santa Catarina; SE, Sergipe; SP, São Paulo; TO, Tocantins.

To assess the association between all the aforementioned factors together and mortality, we analysed five explanatory models (table 2). Accounting for the relationship with mortality of having comorbidities (at least one, asthma excluded), adjusted only for sex, model 1 found an increase in the odds of death by almost five times (OR 4.81, 95% CI 3.82 to 6.06). Adjusting for sociodemographic variables (model 2), similar results were found . Considering the possibility of interaction between comorbidities and the sociodemographic factors (model 3), the association of comorbidities with mortality is lower, but all the factors keep significance. While the association with NCDs appears to be more relevant for adolescents (model 4), in children (model 5) the sociodemographic factors are more important. Moreover, in adolescents, sex seems to be a relevant feature, with females having a 30% reduction in the risk of death, although the 95% CI included the unity (p=0.055).

We compared the rate of NCDs in the studied population to the rate among the deceased, for each sociodemographic category (figure 5). It is clearly noticeable that in the North region, in lower socioeconomic settings and among ethnic minorities, a higher proportion of healthy children died, even though the proportion of hospitalised children without comorbidities is fairly similar for all categories. This is also true for the younger than 10 years, as in adolescence more than 70% of the deaths were in children with at least one NCD. However, in the age

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-050724 on 6 September 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 28, 2022 by guest. Protected by copyright.

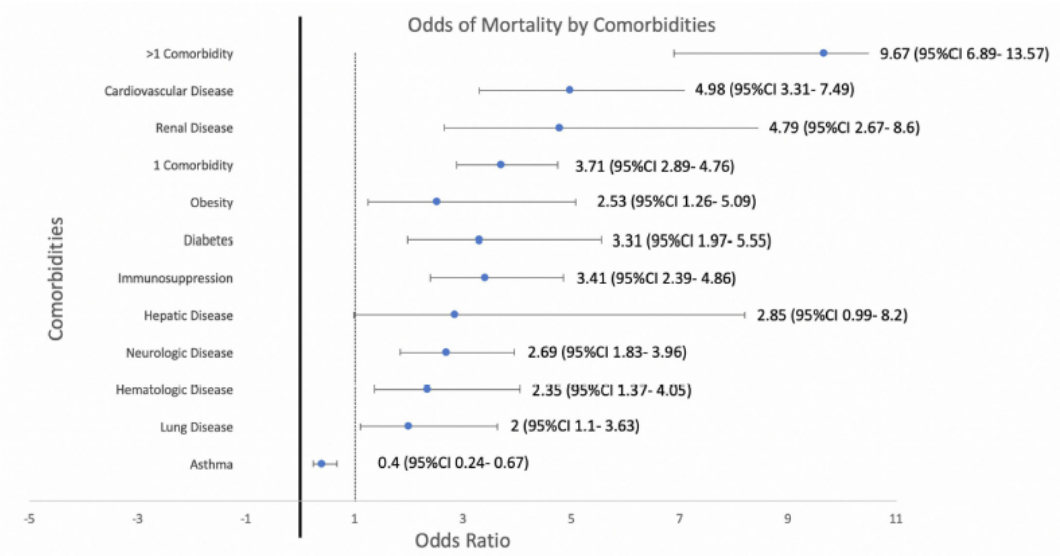


Figure 3 Risk of mortality for clinical features in multilevel mixed-effects generalised linear models, assuming municipalities and hospitals as random effects. Error bars represent 95% CIs, N=5857. For each individual condition, the reference group was patients without such condition. The groups '1 comorbidity' and '>1 comorbidities' includes all the aforementioned, Down syndrome and conditions disclosed as 'other comorbidities'. Both categories exclude asthma, as asthma seems to has a protective association. The reference group for them was patients without comorbidities.

categories, we see a larger gap in NCDs prevalence, with a higher rate among adolescents.

Finally, we performed sensitivity analysis for the primary outcomes in our study. For the North region, the observed relation with mortality could be explained away by an unmeasured confounder that was associated with both the exposure and the outcome by a risk ratio (RR) of at least 3.1. For indigenous and Pardo ethnicities, the RRs would need to be 4.3 and 3.3, respectively. For the protective association with high GeoSES municipalities, the RR would need to be 4.7.

DISCUSSION

This is, to our knowledge, the most comprehensive study on risk factors for mortality of hospitalised children with COVID-19 in Brazil, covering both clinical and sociodemographic characteristics in a large population. We found a higher risk of mortality in children and adolescents with NCDs, as well as among ethnic groups such as Indigenous and Pardo. We also found regional and socioeconomic disparities associated with mortality in this specific population, painting a broad picture of how these sociodemographic elements interact with NCDs to shape mortality in COVID-19 hospitalised children.

We found significant differences in mortality rate when splitting age in groups to consider previously described ages of potential risk, like neonates and older adolescents.[19] The higher mortality in neonates might be related to the developing immune system, associated with an immature respiratory system, resulting in them being more prone to severe complications of lung infections. Adolescents, in turn, bear a higher burden of NCDs. Accordingly, in our explanatory models, having at least one NCD increased the risk of death over five times for adolescents, while for those younger than 10 years, the association with comorbidities was not significant.

The proportion of hospitalised children among the regions was consistent with the national population, evidencing a uniform distribution of the disease. As we studied data up to December, our results mirror a late stage of the pandemic's first wave in Brazil, with a widespread distribution of COVID-19. The state reporting the highest number of hospitalised children with COVID-19 was São Paulo. However, proportionally to population size, Sergipe, a small state in the Northeast macroregion, with 20 times less people than São Paulo, and significantly lower levels of socioeconomic development and health indicators, took the lead. These findings reinforce the idea that COVID-19 is disproportionally burdening more vulnerable populations, which can have catastrophic public health consequences. Two national serological household surveys also found inequalities in the prevalence of the disease, with a higher prevalence in poorer areas and among minorities.[20]

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-050724 on 6 September 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 28, 2022 by guest. Protected by copyright.

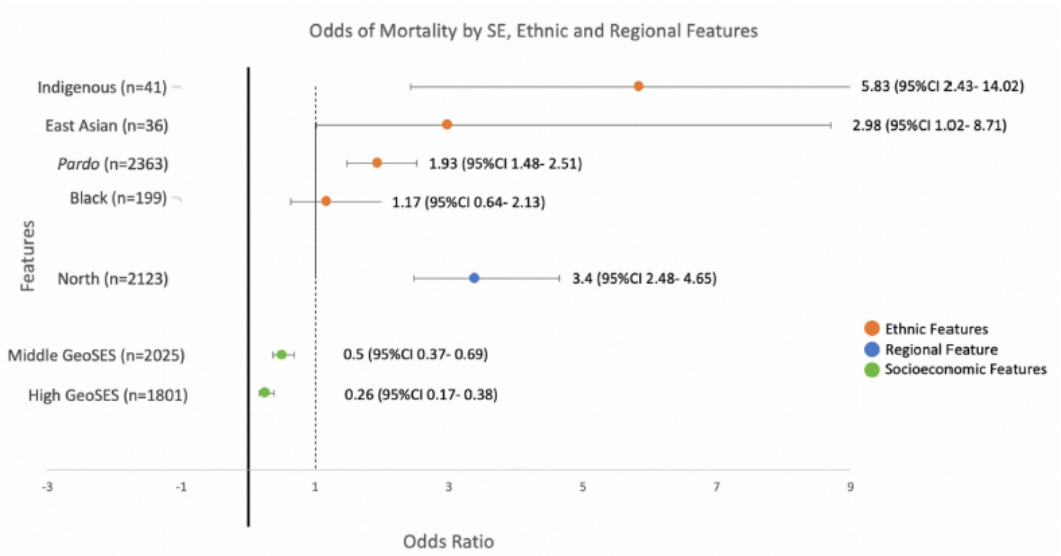


Figure 4 Risk of mortality for sociodemographic features in multilevel mixed-effects generalised linear models, assuming municipalities and hospitals as random effects. Error bars represent 95% CIs. N=4472 for ethnicity (1385 missing), 5857 for region and 5691 for socioeconomic development (166 missing). 'Pardo' means a wide range of mixed or diverse ethnic backgrounds. 'North' refers to both North and Northeast Brazilian macroregions. Socioeconomic development categorised by GeoSES terciles. Reference groups were 'white' for ethnicity, 'South' for region and low GeoSES tercile for socioeconomic development. SES, socioeconomic status.

We found a high prevalence of NCDs (39.6%) in hospitalised children with COVID-19, corroborating the findings of other studies.[6–9] Almost all the conditions studied individually posed as risk factors for mortality, however, it was their association that stood out. Due to the medical advances of the last decades, especially in newborn care and NCD treatments, we have seen a significant rise in the prevalence of children with multiple chronic conditions and medical complexity.[21] Our findings support the idea that this population is at a higher risk of mortality, and deserves special attention with respect to preventive measures, including vaccination.

Interestingly, asthma was a protective factor for mortality in our population, reducing the odds of death by 60%. This finding is in line with previous studies in adults that also found asthma patients to be at a lower risk of mortality.[22] Although the mechanisms mediating this phenomena are not yet clear, possible explanations include a lower expression of the ACE-2, the receptor used by COVID-19 for cell entry, or a protective effect of inhaled corticosteroids. Other possibilities might be related to reduced exposure, immunotolerance protection against severe inflammation due to chronic inflammation of the asthmatic lung, and mucus hypersecretion preventing the virus from penetrating the distal lung.[23] As we were interested in studying risk factors for mortality, we chose to exclude asthma as a comorbidity when analysing the relationship between NCDs and mortality. By doing so, we reinforce the protective nature of the condition, and focus on the diseases that actually confer a higher risk and should justify a differential resource allocation for protection of children. The trade-off of this approach is an overestimation of the effect size of NCDs in mortality.

Other than multiple comorbidities, indigenous ethnicity was the most important risk factor for mortality in the population studied. Brazil is a country marked by discrimination and governmental negligence against Indigenous populations, reflecting on shortcomings in multiple socioeconomic and health indexes. Mortality for indigenous children and adolescents, for instance, is much higher than for non-indigenous.[24] This setting of structural disadvantage reflects on special vulnerability to diseases: in 2009, for example, the H1N1 influenza devastated indigenous tribes, with a mortality 4.5 times higher than the general Brazilian population.[25] The current Brazilian political scenario makes matters even worse: deforestation is on the rise, the National Indigenous Foundation was stripped of power, and illegal miners and loggers are infiltrating indigenous territories without governmental challenge.[26] Our data and previous literature[20 25] raise the alarm to a significantly higher risk of COVID-19 spreading and mortality among Indigenous, prompting quick and decisive governmental intervention.

Besides Indigenous, we identified Pardo and East Asian ethnicities as risk factors for mortality. In the early stages of the pandemic in Brazil, Baqui *et al* also found

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-050724 on 6 September 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 28, 2022 by guest. Protected by copyright.

Table 2 Explanatory models for the relationship between sociodemographic factors and mortality in hospitalised children with COVID-19 in Brazil

Models	OR	95% CI	P value
Model 1 (n=5856)			
Comorbidity	4.81	3.82 to 6.06	<0.001
Model 2 (n=4400)			
Comorbidity	4.71	3.63 to 6.11	<0.001
Model 3 (n=4400)			
Comorbidity	2.89	1.02 to 8.22	0.046
White	1.00	–	–
Pardo	2.13	1.29 to 3.54	0.003
Black	1.44	0.54 to 3.85	0.460
Asian	4.68	1.07 to 20.49	0.040
Indigenous	9.32	3.01 to 28.84	<0.001
South	1.00	–	–
North	1.76	1.08 to 2.86	0.023
Low GeoSES	1.00	–	–
Middle GeoSES	0.51	0.31 to 0.81	0.005
High GeoSES	0.34	0.17 to 0.69	0.002
Male	1.00	–	–
Female	0.99	0.79 to 1.25	0.959
Model 4 (n=2907)			
Comorbidity	2.85	0.87 to 9.34	0.083
White	1.00	–	–
Pardo	2.17	1.14 to 4.11	0.018
Black	2.13	0.63 to 7.17	0.220
Asian	5.79	0.92 to 36.30	0.061
Indigenous	15.78	4.18 to 59.54	<0.001
South	1.00	–	–
North	1.76	0.95 to 3.25	0.070
Low GeoSES	1.00	–	–
Middle GeoSES	0.58	0.30 to 1.12	0.105
High GeoSES	0.27	0.13 to 0.59	0.001
Male	1.00	–	–
Female	1.22	0.90 to 1.66	0.195
Model 5 (n=1493)			
Comorbidity	5.33	1.55 to 18.27	0.008
White	1.00	–	–
Pardo	2.22	0.94 to 5.20	0.067
Black	0.88	0.16 to 4.78	0.880
Asian	3.04	0.24 to 39.15	0.393
Indigenous	2.18	0.13 to 35.38	0.584
South	1.00	–	–
North	1.70	0.74 to 3.89	0.206
Low GeoSES	1.00	–	–
Middle GeoSES	0.49	0.23 to 1.06	0.071

Continued

Table 2 Continued

Models	OR	95% CI	P value
High GeoSES	0.35	0.12 to 0.97	0.043
Male	1.00	–	–
Female	0.68	0.46 to 1.00	0.055

Results of multilevel mixed-effects generalised linear models, with municipality and hospital as random effects. Model 1 considers exclusively the association of comorbidities (at least one, asthma excluded) with mortality, adjusted for sex. Model 2 includes adjustment for sociodemographic factors (ethnicity, region, age and GeoSES). Model 3 expands model 2, including the assessment of possible interactions between comorbidities and sociodemographic factors. Models 4 and 5 are equivalent to model 3, filtering for age group (up to 10 years old or older than 10 years old, respectively). The reference category for 'comorbidity' was patients without previous conditions.
SES, socioeconomic status.

Pardo ethnicity as a risk factor in adults, attributing it to a greater susceptibility of contracting COVID-19, reliance on public healthcare, and reduced access to intensive care.[13] It is reasonable to assume that Pardo children are subject to the same difficulties as adults, although the assessment of paediatric intensive care unit availability is compromised by the lack of official data on the subject. Additionally, Pardo and black children also have higher general mortality rates when compared with white,[24] mirroring generations of structural socioeconomic and health disadvantages. Surprisingly, in our study, black ethnicity was not associated with a higher mortality. The higher risk for East Asians is consistent with the findings of a recent meta-analysis including more than 18 million patients of all ages.[27]

The GeoSES index incorporates multiple social and economic dimensions, including variables often neglected like mobility and segregation.[16] It is, therefore, a more comprehensive proxy than the ones classically used, like the HDI. The analysis by GeoSES terciles clearly demonstrates the abyss separating different levels of privilege in Brazilian society. It is appalling to see children dying almost four times more in cities less socioeconomically developed. In the battle against COVID-19, these children are clearly being left behind.

We also found a regional association, with a higher mortality in Northern Brazil. Even in models incorporating all the sociodemographic factors together, the correlation stands, showing that there is a regional outcome discrepancy that is not explained by ethnicity or socioeconomic development alone. Baqui *et al* also found this regional association, attributing it to a difference in healthcare availability and variation in number of comorbidities.[13] Since the North region is less developed than the South, with worse health indexes, it is reasonable to assume that healthcare is also less available for children. However, we could not find a consistent difference in the prevalence of comorbidities among regions. This finding must be interpreted cautiously, as a lower availability of

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-050724 on 6 September 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 28, 2022 by guest. Protected by copyright.

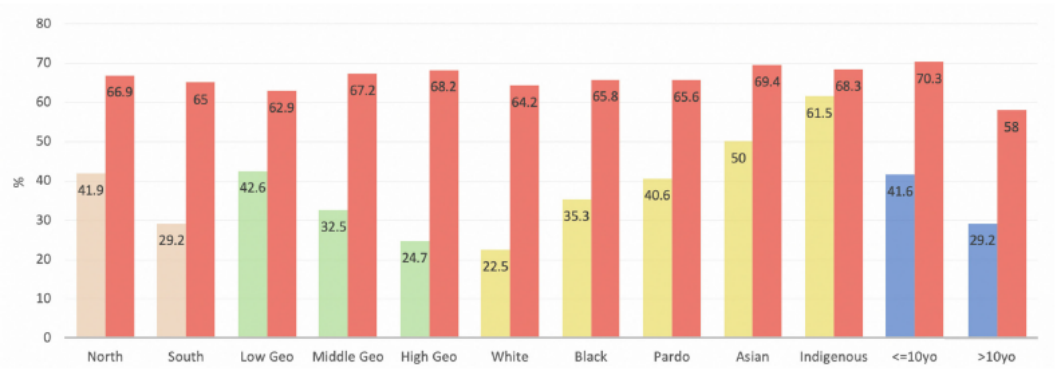


Figure 5 Frequency of children without NCDs for each sociodemographic category, both in the general hospitalised population and among the dead. Bars in red represent the general rate for each group, while the other bars represent the rate among the dead. 'Pardo' means a wide range of mixed or diverse ethnic backgrounds. 'North' refers to both North and Northeast Brazilian macroregions. Socioeconomic development categorised by GeoSES terciles. NCDs, non-communicable diseases; SES, socioeconomic status.

healthcare renders underdiagnosis more likely. We also expect that children in Northern Brazil have a worse control of their chronic conditions, contributing to poor outcomes.

While we found a fairly similar proportion of children without NCDs in both regions, among different ethnicities and in the GeoSES terciles, the rate among the deceased varies remarkably. There is a clear pattern of an excess of deaths in healthy children from less favourable socioeconomic settings and among minorities. While this might be related to underdiagnosis, it also raises an alarm for a possible failure of the Brazilian health system in protecting these populations.

To make sense of its interaction with NCDs and sociodemographic vulnerabilities, it has been proposed that COVID-19 be a part of a syndemic rather than a pandemic.[28] The syndemic theory is based on the synergism of two or more health conditions and the underlying socioeconomic inequality context, worsening their individual health outcomes .[29 30] We propose that there is a syndemic between COVID-19 and NCDs in Brazilian children, driven by large-scale socioeconomic forces that promote the concentration and interaction of these conditions. For a syndemic to occur, there must be two epidemics interacting. Our findings clearly show that the presence of NCDs worsens the outcomes of children with COVID-19, especially when multimorbidity is present.

We have evidence that the opposite is also true: COVID-19 can have an impact on people with NCDs, either increasing the risk of developing them or worsening their care. COVID-19, for instance, can impair glucose metabolism and complicate preexisting diabetes or even have a diabetogenic effect.[31] COVID-19 preventive strategies are based primarily on reducing social contact, which might lead to increased exposure to NCDs risk factors, like tobacco use and sedentarism. Furthermore, lockdowns have disrupted healthcare access for patients living with chronic conditions, making disease management harder.[32]

Our data reinforce the previously described idea that COVID-19 is disproportionally burdening vulnerable populations, with a higher prevalence in states in the Northern region. Many factors might explain this higher transmissibility, like crowded living conditions and poor access to public health measures and healthcare.[20 27] Therefore, it is reasonable to conclude that the pandemic is clustering in vulnerable populations, driven by the major socioeconomic forces that are determinant to health. Literature shows that NCDs also cluster in these same populations that are more exposed to risk factors like unhealthy diets, physical inactivity and tobacco use. This is also true for children, with the exposure to these factors starting in the womb and continuing through life. The social determinants of health have a greater impact over children, since they are not able to advocate for themselves, and are socially and economically dependent on their caregivers.[33]

Approaching COVID-19 as part of a syndemic invites a broader vision that goes beyond biomedical solutions and encompasses the socioeconomic environment that promotes the disease cluster and interaction with NCDs.[28] Adequate treatment, preventive measures and vaccination are not enough: governmental intervention is necessary to address the challenge of changing disparities structurally rooted in Brazilian society. Fortunately, Brazil has precedent on this topic: the Bolsa Familia, a nationwide conditional cash transfer programme that covers over 15 million families, has been shown to significantly reduce childhood mortality.[34] This example illustrates how large governmental interventions tackling socioeconomic disparities can have a positive impact on children's health.

Our study had several limitations. Our analysis relied on secondary data, with case ascertainment bias being

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-050724 on 6 September 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 28, 2022 by guest. Protected by copyright.

a possibility. There was also a high rate of missingness for ethnicity, which could imbalance the results if the missingness was differential for some groups, but no evidence was found in literature to support this hypothesis. Interestingly, however, the mortality rate was significantly lower among patients without a reported ethnicity (7.7% vs 10.2%, p=0.006), despite being equally distributed among the North and South regions (p=0.15). These findings point to the presence of other explanatory factors, linked both to missingness and outcome. Ethnicity was defined on the basis of self-declared skin colour or appearance, rather than ancestry, and there is a significant overlap between the Pardo and Black categories. Considering this reality, some researchers approach these ethnicities as a single group, but we chose to keep them separate, observing the ethnicity reported by each subject. Unfortunately, there is no way to estimate how this overlap affected the effect size for these groups.

Under-reporting is also an issue, especially in less advantageous socioeconomic contexts, which might have underestimated the effect size in our models. Given this issue, differential misclassification for the presence of morbidity cannot be discarded. Analysing the patients who were excluded due to the lack of a clear outcome reported, we found that they are less likely to be white and more likely to live in less developed municipalities in the North region (online supplemental appendix p.6). These findings reinforce the hypothesis of under-representation of vulnerable populations, underestimating the effect size. As for the SES analysis, using municipality development as a proxy for SES can hide major discrepancies within each city, especially in large metropolises.

We were not able to fully address healthcare availability by ethnicity, SES and region, since our analysis was restricted to children only. Noticeably, the GeoSES index does not include a health component in its dimensions.[16] Therefore, the different levels of SES derived from the index do not cover health access or morbidity and mortality risks. We did not have data on out-of-hospital mortality, which might be substantial especially in lower socioeconomic settings, possibly resulting in an underestimation of the pandemic effect in these settings.

In conclusion, we have described how the presence of NCDs and sociodemographic vulnerabilities are associated with mortality in hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil. We have found a higher risk of death associated with most of the NCDs included, especially when more than one was present. Indigenous, Pardo and East Asian ethnicities, as well as the Northern region and lower socioeconomic development, were also risk factors for mortality. Putting these findings together, we proposed a syndemic approach for COVID-19 and NCDs in Brazilian children. Our findings are relevant for public health policy-makers, as the country is still planning its vaccination strategy and trying to find the best way to navigate the health challenges imposed by the COVID-19 pandemic.

Author affiliations
[1]Department of Pediatrics, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil
[2]Department of Odontology, Federal University of Maranhao, Sao Luis, Brazil
[3]Department of Pathology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

Contributors BLAS and AF conceived the study, designed the analysis, acquired and analysed the data. BLAS, AB, CCCR, MD, SJFEG, APSF and AF interpreted the data and contributed in discussing the results. BLAS and AF wrote the initial draft. BLAS, AB, CCCR, MD, SJFEG, APSF and AF revised the paper. All the authors read and approved the final manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Map disclaimer The inclusion of any map (including the depiction of any boundaries therein), or of any geographic or locational reference, does not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of BMJ concerning the legal status of any country, territory, jurisdiction or area or of its authorities. Any such expression remains solely that of the relevant source and is not endorsed by BMJ. Maps are provided without any warranty of any kind, either express or implied.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval The study was approved by our institutional ethics committee(CAPPesq – CAE 33118820.0.0000.0068).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available in a public, open access repository.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

ORCID iD
Braian Lucas Aguiar Sousa http://orcid.org/0000-0001-8263-3044

REFERENCES

1 COVID-19 Map. Johns Hopkins coronavirus resource center, 2020. Available: https://coronavirus.jhu.edu/map.html [Accessed 26 May 2021].
2 The Lancet. COVID-19 in Brazil: "So what?". *Lancet* 2020;395:1461.
3 Ferigato S, Fernandez M, Amorim M, *et al*. The Brazilian Government's mistakes in responding to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;396:1636.
4 Castagnoli R, Votto M, Licari A, *et al*. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2020;174:882–9.
5 Jiang L, Tang K, Levin M, *et al*. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e276–88.
6 Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, *et al*. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020;174:868–73.
7 Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med Overseas Ed* 2020;383:187–90.
8 Sousa BLA, Sampaio-Carneiro M, de Carvalho WB, *et al*. Differences among severe cases of Sars-CoV-2, influenza, and other respiratory

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-050724 on 6 September 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 28, 2022 by guest. Protected by copyright.

viral infections in pediatric patients: symptoms, outcomes and preexisting comorbidities. *Clinics* 2020;75:e2273.
9 Duarte-Salles T, Vizcaya D, Pistillo A, *et al*. Baseline characteristics, management, and outcomes of 55,270 children and adolescents diagnosed with COVID-19 and 1,952,693 with influenza in France, Germany, Spain, South Korea and the United States: an international network cohort study. *medRxiv* 2020 doi:10.1101/2020.10.29.20222083
10 Lins-Filho PC, Mirella M, de Araújo S. *The impact of socioeconomic vulnerability on COVID-19 outcomes and social distancing in Brazil*. Scielo, 2020.
11 DBG T, Shah A, Doubeni CA. The disproportionate impact of COVID-19 on racial and ethnic minorities in the United States. *Clin Infect Dis* 2020.
12 Ministry of Health. SRAG 2020 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19 - Conjuntos de dados - Open Data.
13 Baqui P, Bica I, Marra V, *et al*. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e1018–26.
14 Brazilian Institute of Geography and Statistics. Tabela 2094: População residente POR cor ou raça E religião, 2010. Available: https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/2094 [Accessed 29 Dec 2020].
15 Brazilian Institute of Geography and Statistics. Tabela 6403: População, POR cor ou raça, 2020. Available: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6403#resultado [Accessed 29 Dec 2020].
16 Barrozo LV, Fornaciali M, de André CDS, *et al*. GeoSES: a socioeconomic index for health and social research in Brazil. *PLoS One* 2020;15:e0232074.
17 VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the E-value. *Ann Intern Med* 2017;167:268–74.
18 Brazilian Institute of Geography and Statistics. Tabela 1286 - População e Distribuição da população pelas Grandes Regiões e Unidades da Federação nos Censos Demográficos. Available: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1286 [Accessed 5 May 2021].
19 Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, *et al*. Risk factors for severity in children with coronavirus disease 2019: a comprehensive literature review. *Pediatr Clin North Am* 2021;68:321–38.
20 Hallal PC, Hartwig FP, Horta BL, *et al*. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. *Lancet Glob Health* 2020;8:e1390–8.
21 Cohen E, Kuo DZ, Agrawal R, *et al*. Children with medical complexity: an emerging population for clinical and research initiatives. *Pediatrics* 2011;127:529–38.
22 Ho KS, Howell D, Rogers L, *et al*. The relationship between asthma, eosinophilia, and outcomes in coronavirus disease 2019 infection. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;127:00139–3.
23 Farne H, Singanayagam A. Why asthma might surprisingly protect against poor outcomes in COVID-19. *Eur Respir J* 2020;56:2003045.
24 Santos RV, Borges GM, Campos MBde, *et al*. Indigenous children and adolescent mortality inequity in Brazil: what can we learn from the 2010 national demographic census? *SSM Popul Health* 2020;10:100537.
25 Palamim CVC, Ortega MM, Marson FAL. COVID-19 in the Indigenous population of Brazil. *J Racial Ethn Health Disparities* 2020;7:1053–8.
26 The Lancet. Bolsonaro threatens survival of Brazil's Indigenous population. *Lancet* 2019;394:444.
27 Sze S, Pan D, Nevill CR, *et al*. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020;29:100630.
28 Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet* 2020;396:874.
29 Mendenhall E, Kohrt BA, Norris SA, *et al*. Non-communicable disease syndemics: poverty, depression, and diabetes among low-income populations. *Lancet* 2017;389:951–63.
30 Singer M, Bulled N, Ostrach B, *et al*. Syndemics and the biosocial conception of health. *Lancet* 2017;389:941–50.
31 Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, *et al*. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med Overseas Ed* 2020;383:789–90.
32 Yadav UN, Rayamajhee B, Mistry SK, *et al*. A syndemic perspective on the management of non-communicable diseases amid the COVID-19 pandemic in low- and middle-income countries. *Front Public Health* 2020;8:508.
33 Guariguata L, Jeyaseelan S. Children and noncommunicable disease – global burden report 2019, 2019. Available: http://www.ncdchild.org/media/1603/ncdchild_global_burden-report-2019.pdf [Accessed 29 Dec 2020].
34 Rasella D, Aquino R, Santos CAT, *et al*. Effect of a conditional cash transfer programme on childhood mortality: a nationwide analysis of Brazilian municipalities. *Lancet* 2013;382:57–64.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-050724 on 6 September 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 28, 2022 by guest. Protected by copyright.

CLINICS

ORIGINAL ARTICLE

Differences among Severe Cases of Sars-CoV-2, Influenza, and Other Respiratory Viral Infections in Pediatric Patients: Symptoms, Outcomes and Preexisting Comorbidities

Braian L.A. Sousa, Magda Sampaio-Carneiro, Werther B. de Carvalho, Clovis A. Silva, Alexandre A. Ferraro*

Departamento de Pediatria, Hospital das Clinicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR.

Sousa BLA, Carneiro-Sampaio M, de Carvalho WB, Silva CA, Ferraro AA. Differences among Severe Cases of Sars-CoV-2, Influenza, and Other Respiratory Viral Infections in Pediatric Patients: Symptoms, Outcomes and Preexisting Comorbidities. Clinics. 2020;75:e2273

*Corresponding author. E-mail: ferraro@usp.br

OBJECTIVES: Previous studies focusing on pediatric patients hospitalized with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) have been limited to small case series. We aimed to evaluate the characteristics of a large population of pediatric patients with severe COVID-19 and compare them with patients with severe cases of influenza and other respiratory viruses (ORV).

METHODS: We performed a cross-sectional study of Brazilian data from the National Epidemiological Surveillance Information System, gathered from January 1st to July 14th, 2020. The sample included 4,784 patients (2,570 with confirmed COVID-19, 659 with influenza, 1,555 with ORV). Outcome measures included clinical features, preexisting comorbidities, pediatric intensive care unit admissions, need for ventilatory support, and death.

RESULTS: Compared with the influenza and ORV groups, the COVID-19 group had a higher proportion of newborns and adolescents, as well as lower frequencies of fever, cough, dyspnea, respiratory distress, and desaturation. Although use of invasive ventilatory support was similar among groups, death rate was highest for COVID-19 (15.2% *vs.* 4.5% *vs.* 3.2%, $p<0.001$), with death risk more than three times the other groups (adjusted OR=3.7 [95% CI 2.5-5.6]). The presence of two or more comorbidities further increased this risk (OR=4.8 [95% CI 3.5-6.6]). Preexisting comorbidities were reported in 986 patients with severe COVID-19 (38%). Mortality rate among COVID-19 patients was significantly higher for almost all comorbidities reported.

CONCLUSION: Severe COVID-19 had a higher mortality rate than other viral respiratory illnesses, despite the lower frequency of fever, cough, dyspnea, respiratory distress, and desaturation. Death risk was strongly associated with preexisting comorbidities.

KEYWORDS: Pediatrics; Epidemiology; COVID-19.

INTRODUCTION

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by a new agent, the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It was first reported in Wuhan, China, and then spread globally. On March 2020, the World Health Organization (WHO) declared COVID-19 a pandemic health emergency (1).

Early studies on Chinese patients reported high morbidity and mortality, especially among elderly patients with comorbidities (2,3). The clinical spectrum of COVID-19 ranges from asymptomatic to severe respiratory insufficiency and death. Approximately 15% of adult Chinese COVID-19 patients developed severe outcomes, and 6% of them required admission to the intensive care unit, mechanical ventilation, or died (2).

Pediatric COVID-19 has been reported in Chinese, Italian, Spanish, and US populations, with a frequency ranging from 1.7% to 2% in population-based studies (4,5,7-10). The vast majority of children and adolescents with COVID-19 are asymptomatic or present with mild or moderate manifestations (4,5,9,11,12). The broad clinical spectrum in pediatric populations includes fever (41-56%), cough (44-54%), dyspnea (11-13%), diarrhea (9-13%), and vomiting (10-11%) (5-9). In a large nationwide case series in China, severe symptoms were reported in 5.8% of pediatric COVID-19 patients (10). Oxygen desaturation ranged from 1.0% to 2.3% (5-6) in hospital cohorts, and an overall mortality rate of 0.1 to 0.6% was reported in children and adolescents with this infectious disease in both hospital and population-based studies

Copyright © 2020 **CLINICS** – This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium or format, provided the original work is properly cited.

No potential conflict of interest was reported.

Received for publication on July 29, 2020. **Accepted for publication on** October 8, 2020

DOI: 10.6061/clinics/2020/e2273

(5,6,8,10). However, studies focusing specifically on the clinical features and outcomes of hospitalized children and adolescents with severe COVID-19, especially with regard to preexisting comorbidities, have so far been limited to small case series of patients admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) or general wards in the USA and Canada (13-15).

Along with Asia, Europe, and the USA, Latin America is currently an epicenter of COVID-19. On February 26th, COVID-19 was reported for the first time in Brazil, rapidly achieving community transmission. On July 26th, the Brazilian Ministry of Health reported 2,394,513 confirmed COVID-19 cases, the second highest number of cases worldwide (16). However, in spite of this, no previous study has reported the features of COVID-19 in children and adolescents in a Latin American country. To our knowledge, no large analysis focusing on the incidence, outcomes, and preexisting comorbidities of severe acute respiratory illness (SARI) among pediatric COVID-19 patients has yet been carried out, nor has there been a study comparing this severe infectious disease with influenza and other common respiratory viral infections. Therefore, the objective of the present study was to evaluate pediatric patients with severe COVID-19, particularly focusing on cumulative preexisting comorbidities and outcomes. We also compared the features of pediatric COVID-19 with those of influenza and illnesses caused by other common respiratory viruses.

MATERIAL AND METHODS

This study was conducted in accordance with the ethical standards of our institutional ethics committee (CAPPesq – CAE 33118820.0.0000.0068).

This is a cross-sectional study of data routinely collected by Brazilian health authorities and made accessible to the public through the National Epidemiological Surveillance Information System. In Brazil, it is compulsory to report all cases of SARI by filling out a data form. Our definition of pediatric SARI was based on modified WHO guidelines and encompassed all cases of flulike symptoms that required hospitalization, including fever, cough, sore throat, and signs of respiratory impairment (difficulty breathing, dyspnea, or desaturation) (17-19). All SARI patients included in the study had symptoms severe enough to require admission to the general ward or PICU of a Brazilian hospital.

Patients were considered eligible for the study if they were less than 20 years old and had a viral infection confirmed by laboratory tests. Ongoing cases were excluded, as either the clinical symptomatology or the outcome might change after the end of data collection.

We found 4,784 closed cases of SARI patients with confirmed viral etiology reported from January 1st up to July 14th, 2020. "Closed cases" were defined as those with reported final outcomes (death or cure). We divided the patients into three groups according to the viral agent: SARS-CoV-2 (N=2,570), influenza (N=659), and other respiratory viruses (ORV; N=1,555). Patients were assigned to the ORV group if an immunofluorescence assay or polymerase chain reaction (PCR) test returned a positive result for respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus, parainfluenza 1, parainfluenza 2, parainfluenza 3, parainfluenza 4, metapneumovirus, bocavirus, or rhinovirus. The most frequent viral agents in the ORV group were RSV (35.5%), rhinovirus (22.5%), metapneumovirus (14.5%), and adenovirus (10%). SARS-CoV-2 infection was confirmed by real-time reverse-transcription PCR (RT-PCR), while influenza was confirmed by either positive PCR or positive immunofluorescence assay.

All variable fields in database entries were assessed for missing data. Entries in the SARI database have data fields that are "mandatory" (absence of data makes it impossible to include the record in the system), "essential" (although not mandatory, the data are necessary for the investigation of the case or the calculation of an epidemiological or operational indicator), "internal" (not appearing on the form and automatically filled in by the system), and "optional" (filled in only if necessary). Because of this, there is great variability in the completeness of the information in the system. If more than 20% of entries were missing data for a variable, the lack of data was considered to have an important impact.

SARI data forms are filled out during hospital admission, when the patient is assessed for comorbidities. As the most likely reason for not reporting a clinical feature (*e.g.*, chronic cardiovascular disease) was its absence, we considered the pattern of empty data fields to be nonrandom, rendering it impossible to apply multiple imputation. Instead, we assumed that if information on a specific clinical feature was not reported, this implied its absence, and only entries stating "information not known" would correspond to missing data. A similar approach has been adopted in previously published studies (19). The SARI database included entries for the following categories of preexisting pediatric comorbidities: Down syndrome, diabetes mellitus, immunodepression, chronic cardiovascular diseases, chronic hepatic diseases, chronic neurological conditions, chronic kidney diseases, chronic hematologic diseases, asthma, and chronic pneumopathies. There was no mention of a specific diagnosis in most of the entries.

We compared the frequencies of all demographic and clinical variables among patients in the three viral agent groups, testing for significant differences using the chi-square test. We also performed crude and adjusted logistic regression to determine the odds of negative clinical outcomes among the ORV and SARS-CoV-2 groups as compared with the influenza group, which was considered the baseline. We tested the association between preexisting comorbidity and the outcomes of death, PICU admission, invasive ventilatory support, and noninvasive ventilatory support using Fisher's exact test. Finally, we calculated the number of reported comorbidities for each patient and determined how this affected the risk of death in the three viral agent groups, again with the influenza group as baseline. We set the probability of rejecting the null hypothesis at 5%. Data analysis was performed using Stata statistical software (release 14; StataCorp LP, College Station, TX, USA).

All procedures were reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the FMUSP Academic Medical Center (Hospital das Clínicas, School of Medicine, University of São Paulo, Brazil).

RESULTS

As of July 14th, 2020, 165,051 SARI patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 (both closed and open cases) had been reported in Brazil, of whom 161,748 (98%) were adults and 3,303 (2%) were under 20 years of age. The Brazilian states reporting the highest number of pediatric SARI cases caused by SARS-CoV-2 were São Paulo (N=1,117, 33.8% of the total), Pernambuco (N=349, 10.8%),

Rio de Janeiro (N=316, 9.6%), Mato Grosso (N=312, 9.4%), and Amazonas (N=133, 4.0%).

Table 1 shows the distribution of demographic and clinical characteristics and outcomes according to viral agent. Chi-square tests were used to obtain p values for the significance of the differences among the three groups. The proportion of males was lower in the SARS-CoV-2 group than in the influenza and ORV groups (52.0% *vs.* 54.6% *vs.* 57.0%, p=0.01), while the proportion of newborns and adolescents was higher in the SARS-CoV-2 group than in the other groups ($p<0.001$). The frequencies at presentation of fever, cough, dyspnea, respiratory distress, and oxygen desaturation were lower in COVID-19 patients than in the influenza and ORV groups ($p<0.001$), while the frequency of diarrhea was higher ($p<0.001$). Invasive ventilatory support rates were similar among groups, but COVID-19 patients had a lower rate of noninvasive ventilatory support use, especially when compared to the ORV group. However, the death rate was higher in the SARS-CoV-2 group than in the influenza and ORV groups (15.1% *vs.* 4.8% *vs.* 3.6%, $p<0.001$) (Table 1).

Table 2 compares the risk of PICU admission, ventilatory support, and death among the three groups using both crude and adjusted odds ratios, with influenza patients as the reference. While the adjusted model found no significant differences in PICU admission risk, it found that the ORV group had greater odds of needing invasive or noninvasive ventilatory support. The risk of death was comparable between the influenza and ORV group, but the SARS-CoV-2 group had more than three times the risk compared to the other two groups (adjusted OR=3.74 [CI 2.5-5.6], $p<0.001$) (Table 2).

A greater number of comorbidities significantly increased the risk of death for all groups. For patients in the SARS-CoV-2 group, the risk of death was almost five times higher when two or more comorbidities were present than in patients without preexisting conditions (OR=4.81 [95% CI 3.48-6.63]), and the same was true for influenza (OR 5.73 [95% CI 2.04-16.11]) (Table 3).

Preexisting comorbidities were reported in 986 infants, children, and adolescents with severe COVID-19 (38% of the total). We analyzed the death rate among patients with each type of preexisting pediatric comorbidity. With the exception of asthma and chronic hematologic diseases, all underlying diseases were significantly associated with a higher death rate. However, the frequency of death was significantly lower in severe COVID-19 patients with asthma than in those without this respiratory condition (5.6% *vs.* 15.8%, p=0.001) (Table 4).

Chronic cardiovascular diseases, Down syndrome, chronic hepatic diseases, neurological conditions, chronic pneumopathies, and immunodepression were all associated with a significantly higher chance of needing invasive ventilatory support (Table 4).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the largest study evaluating pediatric patients with severe COVID-19, and also the first to compare this emerging infectious disease with other respiratory viral infections. COVID-19 patients showed higher mortality in spite of lower frequency of fever, cough, dyspnea, oxygen desaturation, and respiratory distress at admission compared with other viral agents. Death risk in these patients was strongly associated with cumulative preexisting comorbidities. Almost all underlying diseases increased the risk of death; a notable exception was asthma.

One of the major strengths of the present study was the inclusion of a large number of patients affected by different

Table 1 - Demographic and clinical details of pediatric patients with severe acute respiratory infection according to viral agent.

	SARS-CoV-2 (N=2,570)		ORV (N=1,555)		Influenza (N=659)		
Variable	N	%	N	%	N	%	p*
Male sex	1,340	52.0	886	57	360	54.6	0.010
Age							
<30 days	161	6.3	45	2.9	9	1.4	<0.001
30 days to 2.00 years	934	36.3	1,176	75.6	278	42.2	
2.01-10.00 years	544	21.2	268	17.2	271	41.1	
10.01-15.00 years	391	15.2	37	2.4	64	9.7	
15.01-19.99 years	540	21.0	29	1.9	37	5.6	
Nonwhite ethnicity	1,100	59.7	553	49.9	307	61.0	<0.001
Fever	1,820	76.9	1,364	89.3	634	96.6	<0.001
Cough	1,544	68.0	1,425	92.8	603	92.6	<0.001
Dyspnea	1,227	56.3	1,143	76.8	418	66.0	<0.001
Respiratory distress	1,166	54.7	1,283	85.5	508	79.6	<0.001
Oxygen saturation <95%	806	39.4	999	68.2	300	48.5	<0.001
Diarrhea	360	18.3	143	10.1	84	14.1	<0.001
Vomiting	375	19.1	246	17.3	97	16.4	0.198
PICU	644	31.0	539	35.7	188	31.0	0.008
Ventilatory support							
Invasive	298	13.7	206	14.1	70	12.1	<0.001
Noninvasive	637	29.3	784	53.6	197	34.1	<0.001
None	1,242	57	470	32.2	311	53.8	<0.001
Death	353	15.2	49	3.3	27	4.5	<0.001

Data represent closed cases entered into the National Epidemiological Surveillance Information System between January 1st and July 14th, 2020.
Ethnicity was determined on the basis of self-declared skin color.
*Chi-square test.
PICU=pediatric intensive care unit; ORV=other respiratory virus (respiratory syncytial virus, adenovirus, parainfluenza 1, parainfluenza 2, parainfluenza 3, parainfluenza 4, metapneumovirus, bocavirus, rhinovirus).

Table 2 - Risk of negative outcomes according to viral agent in pediatric patients with severe acute respiratory illness.

	Crude model			Adjusted model*		
Outcomes	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
PICU						
Influenza	1.00			1.00		
ORV	1.23	1.00-1.50	0.04	1.15	0.94-1.42	0.16
SARS-CoV-2	1.00	0.82-1.21	0.98	1.03	0.85-1.25	0.76
Invasive VS						
Influenza	1.00			1.00		
ORV	1.94	1.43-2.65	<0.001	1.81	1.33-2.47	<0.001
SARS-CoV-2	1.10	0.80-1.42	0.66	1.11	0.83-1.49	0.47
Noninvasive VS						
Influenza	1.00			1.00		
ORV	2.63	2.12-3.25	<0.001	2.41	1.95-3.00	<0.001
SARS-CoV-2	0.81	0.66-0.99	0.04	0.85	0.69-1.04	0.116
Death						
Influenza	1.00			1.00		
ORV	0.71	0.44-1.15	0.163	0.72	0.45-1.17	0.186
SARS-CoV-2	3.78	2.53-5.66	<0.001	3.74	2.50-5.60	<0.001

Data represent closed cases entered into the National Epidemiological Surveillance Information System between January 1st and July 14th, 2020.
*Adjusted for sex and age.
PICU=pediatric intensive care unit; ORV=other respiratory virus (respiratory syncytial virus, adenovirus, parainfluenza 1, parainfluenza 2, parainfluenza 3, parainfluenza 4, metapneumovirus, bocavirus, rhinovirus); OR=odds ratio; 95% CI=95% confidence interval; VS=ventilatory support.

Table 3 - Relationship between number of comorbidities and risk of death according to viral agent in pediatric patients with severe acute respiratory infection.

	Frequency		Crude model			Adjusted model*		
Number of comorbidities	N	%	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Influenza								
0	477	72.4	1.00			1.00		
1	143	21.7	2.16	0.87-5.34	0.09	2.12	0.86-5.26	0.103
⩾2	39	5.9	5.84	2.09-16.38	0.001	5.73	2.04-16.11	0.001
Other respiratory virus								
0	876	69.3	1.00			1.00		
1	300	23.7	2.47	1.33-4.56	0.004	2.51	1.35-4.69	0.004
⩾2	88	6.9	2.65	1.06-6.64	0.038	2.71	1.06-6.96	0.037
SARS-CoV-2								
0	1584	61.6	1.00			1.00		
1	707	27.5	3.01	2.32-3.91	<0.001	3.03	2.34-3.94	<0.001
⩾2	279	10.9	4.76	3.45-6.56	<0.001	4.81	3.48-6.63	<0.001

Data represent closed cases entered into the National Epidemiological Surveillance Information System between January 1st and July 14th, 2020. Absence of information on a comorbidity was assumed to indicate absence of comorbidity.
*Adjusted for sex and age.
ORV=other respiratory virus (respiratory syncytial virus, adenovirus, parainfluenza 1, parainfluenza 2, parainfluenza 3, parainfluenza 4, metapneumovirus, bocavirus, rhinovirus); OR=odds ratio; 95% CI=95% confidence interval.

viral agents. All COVID-19 patients in our study had their diagnosis confirmed by RT-PCR, the gold standard molecular assay for SARS-CoV-2 infection (20). Laboratory confirmation was also required for the other viral agent. By restricting the analysis to patients with a lab-confirmed diagnosis, our study may provide a more reliable picture of severe COVID-19 in infants, children, and adolescents. Brazil is a continent-sized country, making it a challenge to collect representative data. In the present study, we used a nationwide database with reported cases from all states, improving our ability to obtain data truly representative of the Brazilian population.

We considered all COVID-19 patients with SARI to be severe cases, as they required hospital admission and presented respiratory insufficiency criteria. These criteria were also used by previous COVID-19 studies to define critical and severe illness (10,14,21).

Our results agreed with previous studies showing a lower incidence of severe COVID-19 in children and adolescents than in adults. Regarding the clinical presentation of pediatric COVID-19, our analysis supported other reports showing a high frequency of fever and cough and a low frequency of gastrointestinal manifestations at disease onset (5,6,10,13). Children and adolescents with COVID-19 rarely develop severe disease that leads to respiratory failure requiring mechanical ventilation (9-10).

Another relevant point is that a considerable percentage of our pediatric patients with severe COVID-19 did not present with fever or cough. In contrast, over 90% of pediatric influenza patients presented both symptoms in early disease. Therefore, these symptoms may help pediatricians differentiate between these two conditions.

Notably, a higher mortality rate (15.2%) was observed in pediatric patients with severe COVID-19 than in the other

Table 4 - Relationship between preexisting comorbidities and negative outcomes in severe acute respiratory infection caused by SARS-CoV-2 (N=986).

	Death			Invasive ventilatory support		
Preexisting comorbidity	**N**	**%**	***p****	**N**	**%**	***p****
Chronic cardiovascular diseases						
No	313	14.0	<0.001	276	18.5	<0.001
Yes	40	45.4		22	44.9	
Chronic hematologic diseases						
No	340	15.0	0.2	290	19.4	0.96
Yes	13	21.0		8	19.0	
Down syndrome						
No	344	15.0	0.008	290	19.0	0.01
Yes	9	33.3		8	44.4	
Chronic hepatic diseases						
No	347	15.0	0.021	293	19.2	0.03
Yes	6	35.3		5	45.4	
Asthma						
No	345	15.8	0.001	281	19.3	0.92
Yes	8	5.6		17	19.8	
Diabetes mellitus						
No	326	14.4	<0.001	288	19.1	0.05
Yes	27	44.2		10	33.3	
Chronic neurologic conditions						
No	327	14.8	0.01	256	17.4	<0.001
Yes	26	23.8		42	58.3	
Chronic pneumopathies						
No	338	14.9	0.002	285	18.8	<0.001
Yes	15	31.2		13	58.5	
Immunodepression						
No	314	14.4	<0.001	270	18.8	0.03
Yes	39	26.9		28	27.4	
Chronic kidney diseases						
No	343	15.0	0.034	290	19.1	0.13
Yes	10	27.8		8	30.8	

Data represent closed cases entered into the National Epidemiological Surveillance Information System between January 1st and July 14th, 2020.
*Fisher's exact test.

virus groups. This level of mortality is novel in the literature, with previous studies reporting death rates lower than 5%. In a retrospective study of 46 children with COVID-19 admitted to a tertiary-care medical center in New York, Chao et al. reported only one death (2.1%), a child with metastatic cancer whose life-sustaining therapy was withdrawn (13). Shekerdemian et al. retrospectively studied 48 patients admitted to the PICU in 46 North American centers, reporting two deaths (4.2%), both of critically ill children who required mechanical ventilation and had preexisting comorbidities. The high death rate reported in our study might be related to the fact that, despite the government's efforts to increase hospital capacity, the high number of cases in the country has strained the Brazilian health system, often leading to inadequate health support in a country that already suffers from an inequitable distribution of health professionals and PICU bed capacity, reflecting deep socioeconomic disparities. Indeed, in a cross-sectional observational study using the same SARI databank, Baqui et al. reported socioeconomic and health access inequalities as the genesis of different mortality rates among Brazil's ethnicities and regions (19).

Furthermore, the prevalence of chronic pediatric diseases has been increasing in recent years, resulting in considerable morbidity and mortality, including a higher risk of severe COVID-19 infection (22-24). Indeed, in our study, more than one-third of pediatric COVID-19 patients with SARI had at least one preexisting comorbidity. With the exception of asthma and chronic hematologic diseases, all underlying diseases were significantly associated with a higher mortality in patients with severe COVID-19, as well as a greater chance of needing invasive ventilatory support. Shekerdemian et al. reported at least one previous comorbidity in 85% of pediatric patients with severe COVID-19 hospitalized in the PICU, with immunosuppression/cancer being particularly common (14). On the other hand, studies with pediatric COVID-19 patients seldom list asthma as a comorbidity, suggesting that it may not be an aggravating factor for COVID-19 (25). Interestingly, our data showed a lower death rate in the asthma group compared with patients without the disease.

Our study has certain limitations. Our national surveillance databank had a high rate of missing data, especially regarding preexisting pediatric comorbidities, and had no data on laboratory and imaging abnormalities and their possible impact on COVID-19 outcomes. Even when statistically significant, results regarding comorbidities must be considered with caution, as we chose to assume that lack of reported data meant absence of comorbidity. Although a similar approach can be found in previously published studies, it is not possible to ascertain if this method reflects reality. Additionally, as the comorbidity section of the surveillance form is usually filled in when the patient is admitted, the odds that some fields will be missing data are not correlated with outcomes. This may introduce a nondifferential systematic error; however, the error's main effect is likely to be reduction of the effect size rather than generation of false associations. Another limitation of our

study is the division of viral agents into only three groups, including one group representing nine different viruses that may be associated with diverse clinical features and outcomes. Finally, the databank we used did not include enough data for us to evaluate multisystem inflammatory syndrome in our patients (26).

We must emphasize that the clinical presentation and outcomes described in this study concern only a subset of pediatric COVID-19 patients: hospitalized children and adolescents with severe symptoms. Therefore, our results cannot be generalized to all children with COVID-19. Large population studies are needed to evaluate the broad impact of COVID-19 on children's health.

CONCLUSIONS

In conclusion, a higher mortality rate was observed in patients with severe COVID-19 compared with other viral diseases, despite the lower frequency of fever, cough, dyspnea, oxygen desaturation, and respiratory distress. Death risk in COVID-19 patients was strongly associated with cumulative preexisting pediatric comorbidities.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by grants from Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (#2015/03756-4 to CAS and #2014/50489-9 to MCS), Conselho Nacional de Desenvolvimento Cientifico e Tecnológico (CNPq #303422/2015-7 to CAS and #308627/2016-4 to MCS), and by Núcleo de Apoio à Pesquisa "Saúde da Criança e do Adolescente" da USP (NAP-CriAd) to MCS and CAS.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sousa BL, Ferraro AA and Silva CA conceptualized and designed the study, carried out the analysis, drafted the initial manuscript reviewed and revised the manuscript. de Carvalho WB and Carneiro-Sampaio M conceptualized the study,critically reviewed and revised the manuscript.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19: 11 March 2020. Published March 11, 2020.[Accessed June 12, 2020]. Available from: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382(18):1708-20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72-314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648
5. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020;382(17):1663-5. https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073
6. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. N Engl J Med. 2020;383(2):187-90. https://doi.org/10.1056/NEJMc2007617
7. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. JAMA Pediatr. 2020:e201346.
8. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(14):422-6. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4
9. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. JAMA Pediatr. 2020;174(9):882-9. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467
10. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020;145(6):e20200702. https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702
11. Silva CA, Queiroz LB, Fonseca CB, Silva LEVD, Lourenço B, Marques HHS. Spotlight for healthy adolescents and adolescents with preexisting chronic diseases during the COVID-19 pandemic. Clinics. 2020;75:e1931. https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1931
12. Palmeira P, Barbuto JAM, Silva CAA, Carneiro-Sampaio M. Why is SARS-CoV-2 infection milder among children? Clinics. 2020;75:e1947. https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1947
13. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. J Pediatr. 2020;223:14-19.e2. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006
14. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. JAMA Pediatr. 2020;174(9):868-73. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948
15. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. JAMA Pediatr. 2020;174(10):e202430. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430
16. Brazilian Ministry of Health. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde, 2nd version. [Accessed July 26, 2020]. Available from: https://covid.saude.gov.br
17. Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Ficha de Registro Individual - Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave Hospitalizados. [Accessed May 29, 2020]. Available from: http://www.vs.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2019/11/Ficha-SIVEP_GRIPE-SRAG_Hospital.pdf
18. Bastos LS, Niquini RP, Lana RM, Villela DAM, Cruz OG, Coelho FC, et al. COVID-19 and hospitalizations for SARI in Brazil: a comparison up to the 12th epidemiological week of 2020. Cad Saude Publica. 2020;36(4):e00070120. https://doi.org/10.1590/0102-311x00070120
19. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. Lancet Glob Health. 2020;8(8):e1018-26. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30285-0
20. Mustafa NM, A Selim L. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Virol. 2020;128:104395. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104395
21. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. World J Pediatr. 2020;16(3):223-31. https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7
22. Alveno RA, Miranda CV, Passone CG, Waetge AR, Hojo ES, Farhat SCL, et al. Pediatric chronic patients at outpatient clinics: a study in a Latin American University Hospital. J Pediatr. 2018;94(5):539-45. https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.07.014
23. Passone CGB, Grisi SJ, Farhat SC, Manna TD, Pastorino AC, Alveno RA, et al. Complexity of Pediatric Chronic Disease: Cross-Sectional Study with 16,237 Patients Followed by Multiple Medical Specialties. Rev Paul Pediatr. 2019;38:e2018101. https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018101
24. Ramos GF, Ribeiro VP, Mercadante MP, Ribeiro MP, Delgado AF, Farhat SCL, et al. Mortality in adolescents and young adults with chronic diseases during 16 years: a study in a Latin American tertiary hospital. J Pediatr. 2019;95(6):667-73. https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.06.006
25. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(5):1477-88.e5. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.012
26. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med. 2020;383(4):334-46. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680

EDITORIAL

https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2021367

An update on the epidemiology of pediatric COVID-19 in Brazil

A epidemiologia da COVID-19 pediátrica no Brasil: uma atualização

Braian Lucas Aguiar Sousa[a], Clovis Artur Silva[a], Alexandre Archanjo Ferraro[a,*]

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic impacted the whole world, challenging health systems, crashing economies, and taking the lives of over 4.5 million people. In a short period of time, to contain the spread of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, the world has adapted to a new reality of quarantines or lockdowns, mask-wearing, and social distancing. No other condition in human history has been so widely studied, leading to the development of safe and effective COVID-19 vaccines in record time.

Since the beginning of the pandemic, it is clear that newborns, children, and adolescents are less impacted by this emerging condition than adults. Most of them present mild symptoms; hospitalization and death of pediatric patients are rare.[1] This fact is highly unusual, since younger children are more vulnerable to most respiratory viruses, such as influenza or syncytial respiratory virus (SRV), with a higher risk of unfavorable outcomes. There are multiple pathophysiological mechanisms involved in SARS-CoV-2 pediatric infection, some of which could explain this contradiction. Children have fewer angiotensin-converting enzyme (ACE) receptors, leading to decreased cell infection,[2] and pre-existing neutralizing antibodies and T-cell immunity to seasonal coronavirus might cross-protect against COVID-19.[3] More recently, the focus has been over the role of the innate immune response in pediatric populations, and on how a less specific and more swift immune response might be implicated in protecting children.[4,5]

Despite that, children and adolescents may have poor outcomes, including severe and unique manifestations.[6] Indeed, the recognition of the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), a life-threatening condition with high rates of morbimortality, reinforces the importance of children and adolescent protection, and the need of advancing COVID-19 research for pediatric patient populations.[7,8]

The burden of pediatric COVID-19 populations is wide, with physical, social, emotional, and learning impacts, including signs and symptoms that may be persistent and incapacitating. In this regard, long-term post-acute sequelae of SARS-CoV-2 or long COVID-19 manifestations are defined when clinical abnormalities continue after 12 weeks of the onset of acute COVID-19 and cannot be justified by other conditions. A recent report from our university hospital showed that approximately 40% of laboratory-confirmed pediatric COVID-19 survivors reported at least one persistent symptom at the longitudinal follow-up visit, and a quarter had long COVID-19. We also identified that pediatric COVID-19 patients had a long-term impact on health-related quality-of-life parameters, specifically in the physical and school domains.[9]

Notably, Brazil has one of the highest mortality rates in pediatric COVID-19. A recent systematic review, using 2020 data, evaluated the magnitude of COVID-19 death and intensive care unit admission in patients aged 0-19 years around the world. Brazil had the highest rate of pediatric death in the world (23 deaths for 1,000,000 children). In comparison, in the United States of America, a country severely impacted by COVID-19, this number was less than 2 deaths/million.[10] In another survey analyzing children younger than 10 years of age with data up to May 2021, Brazil reported 32 deaths by 1,000,000 children, second only to Peru, with 41 deaths/million.[11]

These relevant and intriguing findings reinforce the need to identify contributing factors associated with poor outcomes in Brazilian children and adolescents with COVID-19. In Brazil, the pandemic began on February 26th, 2020, when the first case was reported in São Paulo. The number of cases increased progressively, reaching a plateau from June to September, followed by a decrease by October 2020. The emergence of the SARS-CoV-2 Gamma variant led to a new increase in case numbers by the end of 2020 and reached its peak in March and April

*Corresponding author. E-mail: ferraro@usp.br (A. A. Ferraro).
[a]Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.
Received on November 10, 2021.

of 2021. However, a curve that truly represents the reality of COVID-19 among children and adolescents is lacking, and filtering the curve of the total cases by age would not provide a reliable picture. Since the majority of children and adolescents are either asymptomatic or present mild symptoms, they seldom seek medical attention or testing for SARS-CoV-2 infection. Additionally, in October 2021, Brazil was only the 125th country in a worldwide COVID-19 testing rank.[12] Therefore, the numbers of pediatric COVID-19 cases in our country are severely underestimated.

To study the pandemic evolution among children and adolescents in Brazil, most studies use the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (*Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe* – SIVEP-Gripe) database, which includes data from all the patients hospitalized with SARS. The notification of SARS is mandatory in Brazil, and the dataset contains close to 160 features per case, including age, ethnicity, municipality of residency, attending hospital, symptoms, comorbidities, investigation of etiology, treatments, outcomes, and others. The wide range of information provided in this dataset is essential for epidemiologic research on the evolution of the COVID-19 pandemic in Brazil.

Analyzing SIVEP-Gripe data,[13] our group found 14,638 cases of pediatric COVID-19 SARS cases in 2020, with 1,203 deaths, an 8.2% lethality rate. These deaths represented 0.6% of the total deaths by COVID-19 in Brazil. Studying the deaths, 42% were in children younger than 2 years and 43% in adolescents (10–19 years), with children from 2–10 years being relatively protected. At least one comorbidity was observed in 58% of the deceased patients. Of note, 69% of the deaths occurred in black or mixed-race (brown) patients, 25.5% in whites, 5% in indigenous, and approximately 60% in the North and Northeast regions. It is important to notice that these proportions are not populational. Indigenous people account for barely 0.5% of the Brazilian population, and only 36% of Brazilians live in the North and Northeast regions, for instance.

As previously mentioned, the year 2021 was marked by the spike in COVID-19 cases and deaths from March to May, driven mainly by the spread of the Gamma variant, which lead to the collapse of the health system and the reinstatement of partial containment measures. From January to early September, 17,000 cases of pediatric COVID-19 SARS were reported, with 1,180 deaths, a lethality rate of 6.9%.[14] Similarly to 2020, in 2021 most deaths occurred either in children younger than 2 years (37%) or in adolescents (50%); among brown people (59%), and in children with at least one previous condition or comorbidity (58%). Interestingly, despite the Gamma variant being more transmissible, there is currently no evidence showing higher morbimortality in children associated with this variant. The increase in the number of deaths was secondary to the increase in the number of cases; proportionally, the death rate in 2021 was lower than in 2020.

The recognition that some groups might be at higher risk for poor outcomes leads to the study of risk factors for pediatric COVID-19 mortality in Brazil. The first noticeable risk factor is age. Indeed, children younger than 2 years and adolescents are at higher risk compared to children from 2–10 years, with mortality following a U-shaped curve that has already been described by other studies.[10] The higher risk in newborns and infants might be explained by immaturities. In fact, they have immature immune and respiratory systems and are more prone to worse respiratory outcomes, similar to reports for other respiratory viruses, like SRV. In contrast, the impact of preexisting chronic conditions is more relevant for adolescents, since they have had more years to develop and suffer the deleterious effects of chronic diseases.

Comorbidities are an extremely important risk factor for COVID-19 mortality in Brazilian children and adolescents.[15] In our study,[16] using SIVEP-Gripe data from 2020, children with more than one comorbidity (asthma excluded) had almost ten times the odds of mortality compared to children with no previous conditions. Individually, most previous conditions were risk factors, with cardiovascular diseases and renal diseases conferring the higher odds of death. Interestingly, asthma was a protective factor, reducing the odds of death by 60%. The role of asthma as a risk or protective factor is still an open debate, but most studies point that the disease is not a risk factor for COVID-19 severity.[17]

Another important risk factor for severity is ethnic vulnerabilities. Oliveira et al.,[18] using SIVEP-Gripe data from 2020, showed that indigenous children and adolescents were 3.3 times more likely to die than Caucasians. Our study also identified vulnerability among brown patients, with twice the chance of death compared to Caucasians.[16] These vulnerabilities might be explained due to lower public health system access, worse health indicators, and higher viral exposure. This reality is especially dramatic for indigenous people, leading to shortcomings in socioeconomic and health indexes.[19] During the 2009 H1N1 influenza pandemic, for instance, the death rate among indigenous was 4.5 times higher than in the general Brazilian population.[20]

Regionality and socioeconomic development are also very important risk factors for pediatric COVID-19 mortality. Children living in the North and Northeast regions have 3.4 times greater chance of mortality compared to

those in the South, Center-East, and Southeast regions. Children living in more developed municipalities have 75% less chance of dying compared to those living in less developed cities.[16] Among other factors, these findings might be related to health care access, as illustrated by the proportion of children who died outside an intensive care unit (ICU) in 2020. In the North and Northeast regions, 36% of COVID-19 pediatric deaths occurred outside an ICU, while in the South, Center-East, and Southeast regions, this proportion was only 25%.[13,14]

The phenomenon of COVID-19 pediatric mortality in Brazil is multilayered and cannot be reduced to a single explanation, but one of its main actors is social inequalities. Vulnerable children are born in worse conditions, eat less nutritious food, have less access to healthcare and a worse control of chronic conditions, all of which lead to a higher risk of mortality not only by COVID-19 but by most health conditions. Unfortunately, the economic effects of the pandemic have widened the socioeconomic gap in Brazil, increasing the number of families in severe poverty. There is also a critical impact on education, especially for vulnerable populations, that were deprived of formal schooling during the pandemic. Of course, Brazil is not the only country in the world with socioeconomic discrepancies, but it is one of the few that has a data collection system solid enough to show these contrasts. The interplay between COVID-19, chronic diseases, and socioeconomic vulnerabilities has led researchers to propose a COVID-19 syndemic rather than a pandemic.[21] The syndemic theory is based on the interaction of two epidemics in a background of social inequalities that cluster those conditions, worsening their health outcomes.[22,23] Approaching COVID-19 as a syndemic challenges us to adopt a broader perspective, going beyond biomedical solutions to encompass the context that clusters those diseases and promote their interaction.

In addition, to the structurally rooted social disparities, the COVID-19 pandemic in Brazil was also affected by political controversies that contributed to the crisis. Trying to counterbalance this scenario, Brazil started its vaccination program in January 2021, leading to a vaccination coverage above 50% of the population so far, including the immunization of adolescents. The vaccination effort has led to a consistent decrease in COVID-19 cases and deaths. Pediatricians must be aware that the risks of COVID-19 related complications, including possible long-term consequences, far outweigh the potential risks of very rare adverse events related to COVID-19 immunization, like myocarditis. Therefore, as a reliable source of information for the family, advocating for vaccination is an obligation of healthcare professionals.

In summary, after its peak in the first semester of 2021, we are now in a more comfortable position relative to the number of cases and deaths of pediatric COVID-19, a merit of our vaccination efforts. Socioeconomic factors, ethnicity, regionality, and development play a major role in the outcomes of pediatric COVID-19 in Brazil. Younger children, adolescents, and those with previous chronic conditions are at greater risk.

Thus, what have we learned from this crisis? How can it help us better navigate future outbreaks and pandemics? Science-based, coordinated national policies are the basis to address these conditions and control viral transmission.[24] Personal protective equipment for health care professionals and the general public should be systemically provided and its use should be encouraged. Diagnostic tests are essential to break the chain of transmission and should be readily available. It is also important to improve internet access and telecom infrastructure, allowing wide access to telehealth and tele-education, minimizing impacts on formal education and cognitive development. Considering that socioeconomic vulnerabilities are a major player on COVID-19 pediatric mortality, vulnerable children and adolescents should be protected, prioritizing health measures and social assistance. It is also never enough to stress the importance of vaccination, the most important measure in controlling the pandemic. Finally, it is essential to talk about mental health, both for children and healthcare professionals. In challenging and unstable times, the implementation of measures to safeguard mental health for children, adolescents, and healthcare professionals is of the utmost importance.[25] As health care professionals, pediatricians are one of the most trusted sources of information for families and this responsibility must not be taken lightly. By providing reliable, science-based information and actively participating in policy making, we can help society better navigate these troubling times.

Funding

This study was supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 304984/2020-5 to CAS), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 2015/03756-4 to CAS), and by Núcleo de Apoio à Pesquisa "Saúde da Criança e do Adolescente" of USP (NAP-CriAd) to CAS.

Conflicts of interest

The authors declare there is no conflict of interests.

REFERENCES

1. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. JAMA Pediatr. 2020;174:882-9. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467
2. Palmeira P, Barbuto JAM, Silva CAA, Carneiro-Sampaio M. Why is SARS-CoV-2 infection milder among children? Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e1947. https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1947
3. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. Arch Dis Child. 2020:archdischild-2020-320338. https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338
4. Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, Aschner CB, Cheshenko N, Galen B, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. Sci Transl Med. 2020;12:eabd5487. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd5487
5. Neeland MR, Bannister S, Clifford V, Dohle K, Mulholland K, Sutton P, et al R. Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children. Nat Commun. 2021;12:1084. https://doi.org/10.1038/s41467-021-21414-x
6. de Paula CS, Palandri GC, Fonseca TS, Vendramini TC, Farhat SC, Pereira MF, et al. Pediatric COVID HC-FMUSP Study Group. Gastrointestinal manifestations are associated with severe pediatric COVID-19: A study in tertiary hospital. J Infect. 2021;83:e22-e25. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.030
7. Diniz MF, Cardoso MF, Sawamura KS, Menezes CR, Lianza AC, et al. The heart of pediatric patients with COVID-19: new insights from a systematic echocardiographic study in a tertiary hospital in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2021:S0066-782X2021005008204. https://doi.org/10.36660/abc.20200920
8. Pereira MF, Litvinov N, Farhat SC, Eisencraft AP, Gibelli MA, Carvalho WB, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e2209. https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2209
9. Fink TT, Marques HH, Gualano B, Lindoso L, Bain V, Astley C, et al. Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: a prospective study in a Latin America tertiary hospital. Clinics (Sao Paulo). 2021;76:e3511. https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3511
10. Kitano T, Kitano M, Krueger C, Jamal H, Al Rawahi H, Lee-Krueger R, et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. PLoS One. 2021;16:e0246326. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246326
11. Hallal M, Luiz B [homepage on the Internet]. Brasil é o 2º país com mais mortes de crianças por covid. Estadão [cited 2021 Oct 19]. Available from: https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,sem-escolas-e-sem-controle-da-pandemia-brasil-e-o-2-pais-que-mais-perdeu-criancas-para-a-covid,70003738573
12. Wordometer.info [homepage on the Internet]. COVID-19 Coronavirus Pandemic – Reported cases and deaths by country or territory [cited 2021 Oct 26]. Available from: https://www.worldometers.info/coronavirus
13. Brazil – Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. SRAG 2020 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19 - Conjuntos de dados - Open Data [cited 2021 Oct 19]. Available from: https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020
14. Brazil – Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. SRAG 2021 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19 - Conjuntos de dados - Open Data [cited 2021 Oct 19]. Available from: https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2021
15. Sousa BLA, Sampaio-Carneiro M, de Carvalho WB, Silva CA, Ferraro AA. Differences among severe cases of Sars-CoV-2, influenza, and other respiratory viral infections in pediatric patients: symptoms, outcomes and preexisting comorbidities. Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e2273. https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2273
16. Sousa BLA, Brentani A, Costa Ribeiro CC, Dolhnikoff M, Grisi SJFE, Ferrer APS et al. Non-communicable diseases, sociodemographic vulnerability and the risk of mortality in hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. BMJ Open. 2021;11:e050724. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050724
17. Muñoz X, Pilia F, Ojanguren I, Romero-Mesones C, Cruz MJ. Is asthma a risk factor for COVID-19? Are phenotypes important? ERJ Open Res. 2021;7:00216-2020. https://doi.org/10.1183/23120541.00216-2020
18. Oliveira EA, Colosimo EA, Simões E Silva AC, Mak RH, Martelli DB, Silva LR, et al. Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. Lancet Child Adolesc Health. 2021;5:559-68. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00134-6
19. Santos RV, Borges GM, Campos MB de, Queiroz BL, Coimbra CEA, Welch JR. Indigenous children and adolescent mortality inequity in Brazil: What can we learn from the 2010 National Demographic Census? SSM Popul Health. 2020;10:100537. https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2020.100537
20. Palamim CV, Ortega MM, Marson FA. COVID-19 in the Indigenous Population of Brazil. J Racial Ethn Health Disparities. 2020;7:1053-8. https://doi.org/10.1007/s40615-020-00885-6

21. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. Lancet. 2020;396:874. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32000-6
22. Mendenhall E, Kohrt BA, Norris SA, Ndetei D, Prabhakaran D. Non-communicable disease syndemics: poverty, depression, and diabetes among low-income populations. Lancet. 2017;389:951-63. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30402-6
23. Singer M, Bulled N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the biosocial conception of health. Lancet. 2017;389:941-50. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30003-X
24. Barberia LG, Costa SF, Sabino EC. Brazil needs a coordinated and cooperative approach to tackle COVID-19. Nat Med. 2021;27:1133-4. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01423-5
25. Kozu KT, Casella CB, Strabelli CA, Aikawa NE, Campos LM, Elias AM, et al. Mental Health Impact in Latin American Pediatric Rheumatologists During the COVID-19 Pandemic. J Clin Rheumatol. 2021. https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001782

© 2022 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Published by Zeppelini Publishers.
This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

9. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Pneumonia of unknown cause – China. WHO [Internet]. 2020 [citado em 2021 Feb 28]; Disponível em: http://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/.

2. World Health Organization - WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [citado em 2021 Feb 28]. Disponível em: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020.

3. Mendes Coutinho R, Maria F, Marquitti D, Ferreira LS, Borges ME, Lopes R, Silva RLP, Canton O, Portella TP, Poloni S, Franco C, Plucinski MM, Lessa FC, Silva AAM, Kraenkel RA, Veras MASM, Prado PI. Model-based estimation of transmissibility and reinfection of SARS-CoV-2 P.1 variant. Commun Med. 2021;1:48.

4. Zeiser FA, Donida B, da Costa CA, Ramos GO, Scherer JN, Barcellos NT, Alegretti AP, Ikeda MLR, Müller APWC, Bohn HC, Santos I, Boni L, Antunes RS, Righi RDR, Rigo SJ. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. Lancet Reg Health Am. 2022;6:100107.

5. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, Hossain MG. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. J Med Virol. 2022;94(5):1825-32.

6. Honein MA, Christie A, Rose DA, Brooks JT, Meaney-Delman D, Cohn A, Sauber-Schatz EK, Walker A, McDonald LC, Liburd LC, Hall JE, Fry AM, Hall AJ, Gupta N, Kuhnert WL, Yoon PW, Gundlapalli AV, Beach MJ, Walke HT; CDC COVID-19 Response Team. Summary of guidance for public health strategies to address high levels of community transmission of SARS-CoV-2 and related deaths, december 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(49):1860-7.

7. The Lancet. COVID-19 in Brazil: "So what?". Lancet. 2020;395(10235):1461.

8. Ferigato S, Fernandez M, Amorim M, Ambrogi I, Fernandes LMM, Pacheco R. The Brazilian Government's mistakes in responding to the COVID-19 pandemic. Lancet. 2020;396(10263):1636.

9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.

10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62.

11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42.

12. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020;382(17):1663-5.

13. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, Rovida F, Baldanti F, Marseglia GL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. JAMA Pediatr. 2020;174(9):882-9.

14. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med. 2020;383(2):187-90.

15. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C. Screening and severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatr. 2020:e201346.

16. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspa M, Lancella L, Calò Carducci FI, Gabrovska N, Velizarova S, Prunk P, Osterman V, Krivec U, Lo Vecchio A, Shingadia D, Soriano-Arandes A, Melendo S, Lanari M, Pierantoni L, Wagner N, L'Huillier AG, Heininger U, Ritz N, Bandi S, Krajcar N, Roglić S, Santos M, Christiaens C, Creuven M, Buonsenso D, Welch SB, Bogyi M, Brinkmann F, Tebruegge M; ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(9):653-61.

17. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics. 2020:145(6):e20200702.

18. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in children – United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(14):422-6.

19. Saatci D, Ranger TA, Garriga C, Clift AK, Zaccardi F, Tan PS, Patone M, Coupland C, Harnden A, Griffin SJ, Khunti K, Dambha-Miller H, Hippisley-Cox J. Association between race and COVID-19 outcomes among 2.6 million children in England. JAMA Pediatr. 2021;175(9):928-38.

20. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020;395(10237):1607-8.

21. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, Klein JD, Bhutta ZA. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis. 2020;20(11):e276-e288.

22. Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisencraft AP, Gibelli MABC, Carvalho WB, Fernandes VR, Fink TT, Framil JVS, Galleti KV, Fante AL, Fonseca MFM, Watanabe A, Paula CSY, Palandri GG, Leal GN, Diniz MFR, Pinho JRR, Silva CA, Marques HHS; Pediatric COVID HC-FMUSP Study Group, Rossi Junior A,

Delgado AF, Andrade APM, Schvartsman C, Sabino EC, Rocha MC, Kanunfre KA, Okay TS, Carneiro-Sampaio MMS, Jorge PPD. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e2209.

23. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, Heidemann SM, Kleinman LC, Sen AI, Hall MW, Priestley MA, McGuire JK, Boukas K, Sharron MP, Burns JP; International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and outcomes of children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. JAMA Pediatr. 2020;174(9):868-73.

24. Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM, Andrianou X, Fabiani M, Boros S, Vescio F, Riccardo F, Bella A, Filia A, Rezza G, Villani A, Pezzotti P; Covid-19 Working Group. COVID-19 disease severity risk factors for pediatric patients in Italy. Pediatrics. 2020;146(4):e2020009399.

25. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G, Boehm B, Cooper ME, Chai Z, Del Prato S, Ji L, Hopkins D, Herman WH, Khunti K, Mbanya JC, Renard E. New-onset diabetes in Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(8):789-90.

26. Xie L, Zhang Z, Wang Q, Chen Y, Lu D, Wu W. COVID-19 and diabetes: a comprehensive review of angiotensin converting enzyme 2, mutual effects and pharmacotherapy. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:772865.

27. Yadav UN, Rayamajhee B, Mistry SK, Parsekar SS, Mishra SK. A Syndemic perspective on the management of non-communicable diseases amid the COVID-19 pandemic in low - and middle-income countries. Front Public Health. 2020;8:508.

28. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha M, Agha R. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): a review. Int J Surg. 2020;78:185-93.

29. Lins-Filho PC,Araújo MMS, Macêdo TS, Mello MCFM, Ferreira AKAF, Silva ELMS, Freitas JLM, Cladas Jr AF. The impact of socioeconomic vulnerability on

COVID-19 outcomes and social distancing in Brazil. Disponível em: https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1126/version/1203.

30. Tai DBG, Shah A, Doubeni CA, Sia IG, Wieland ML. The disproportionate impact of COVID-19 on racial and ethnic minorities in the United States. Clin Infect Dis. 2021;72(4):703-6.

31. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. Lancet Glob Health. 2020;8(8):e1018-26.

32. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, Armistead I, Kawasaki B, Meek J, Yousey-Hindes K, Anderson EJ, Openo KP, Weigel A, Ryan P, Monroe ML, Fox K, Kim S, Lynfield R, Bye E, Shrum Davis S, Smelser C, Barney G, Spina NL, Bennett NM, Felsen CB, Billing LM, Shiltz J, Sutton M, West N, Talbot HK, Schaffner W, Risk I, Price A, Brammer L, Fry AM, Hall AJ, Langley GE, Garg S; COVID-NET Surveillance Team. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(32):1081-8.

33. Santos RV, Borges GM, Campos MB de, Queiroz BL, Coimbra CEA, Welch JR. Indigenous children and adolescent mortality inequity in Brazil: what can we learn from the 2010 National Demographic Census? SSM - Population Health. 2020;10:100537.

34. Centre for Global Child Health - NCD CHILD. Children and non-communicable disease [Internet]. 2019 [citado em 2021 Jan 4]. Disponível em: www.ncdchild.org.

35. Hallal PC, Hartwig FP, Horta BL, Silveira MF, Struchiner CJ, Vidaletti LP, Neumann NA, Pellanda LC, Dellagostin OA, Burattini MN, Victora GD, Menezes AMB, Barros FC, Barros AJD, Victora CG. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. Lancet Glob Health. 2020;8(11):e1390-e1398.

36. Palamim CVC, Ortega MM, Marson FAL. COVID-19 in the Indigenous Population of Brazil. J Racial Ethn Health Disparities. 2020;7(6):1053-8.

37. The Lancet. Bolsonaro threatens survival of Brazil's Indigenous population. Lancet. 2019;394(10197):444.

38. Kang H. The prevention and handling of the missing data. Korean J Anesthesiol. 2013;64(5):402-6.

39. Groenwold RHH, Dekkers OM. Missing data: the impact of what is not there. Eur J Endocrinol. 2020;183(4):E7-E9.

40. Osborne J. Best practices in data cleaning: a complete guide to everything you need to do before and after collecting your data. California: SAGE Publications. 2014 Jan 15. 293p.

41. Brownson RC, Fielding JE, Maylahn CM. Evidence-based public health: a fundamental concept for public health practice. Annu Rev Public Health. 2009;30:175-201.

42. U.S. Department of Justice. Office of Justice Programs. Dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: Conceptualizing the SAVA syndemic [Internet]. [citado em 2022 Feb 21]. Disponível em: https://www.ojp.gov/ncjrs/virtual-library/abstracts/dose-drugs-touch-violence-case-aids-conceptualizing-sava-syndemic.

43. Singer M, Bulled N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the biosocial conception of health. Lancet. 2017;389(10072):941-50.

44. Tsai AC, Mendenhall E, Trostle JA, Kawachi I. Co-occurring epidemics, syndemics, and population health. Lancet. 2017;389(10072):978-2.

45. Mendenhall E. Syndemic suffering: social distress, depression, and diabetes among mexican immigrant women. Londres: Routledge; 2016. 143p.

46. Mendenhall E, Kohrt BA, Norris SA, Ndetei D, Prabhakaran D. Non-communicable disease syndemics: poverty, depression, and diabetes among low-income populations. Lancet. 2017;389(10072):951-63.

47. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. Lancet. 2020;396(10255):874.

48. Fronteira I, Sidat M, Magalhães JP, de Barros FPC, Delgado AP, Correia T, Daniel-Ribeiro CT, Ferrinho P. The SARS-CoV-2 pandemic: a syndemic perspective. One Health. 2021;12:100228.

49. Ministério da Saúde. Definição de caso e notificação [Internet]. [citado em 2021 Mar 1]. Disponível em: https://coronavirus.saude.gov.br/definicao-de-caso-e-notificacao.

50. World Health Organization – WHO. Adolescent health [Internet]. [citado em 2022 Feb 10]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1.

51. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico. Tabela 2094: População residente por cor ou raça e religião [Internet]. 2010 [citado em 2020 Dec 29]. Disponível em: https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/2094

52. Barrozo LV, Fornaciali M, de André CDS, Morais GAZ, Mansur G, Cabral-Miranda W, de Miranda MJ, Sato JR, Amaro Júnior E. GeoSES: A socioeconomic index forhealth and social research in Brazil. PLoS One. 2020;15(4):e0232074.

53. Austin PC. A tutorial on multilevel survival analysis: methods, models and applications. Int Stat Rev. 2017;85(2):185-203.

54. Oreskovic T. Violations of independence: ethnicity and COVID-19 in Brazil. Lancet Glob Health. 2020;8(12):e1463.

55. Oliveira EA, Colosimo EA, Simões E Silva AC, Mak RH, Martelli DB, Silva LR, Martelli-Júnior H, Oliveira MCL. Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. Lancet Child Adolesc Health. 2021;5(8):559-68.

56. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, Bozza FA. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. Lancet Respir Med. 2021;9(4):407-18.

57. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 Trends among persons aged 0-24 years - United States, March 1-December 12, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(3):88-94.

58. Moreira A, Chorath K, Rajasekaran K, Burmeister F, Ahmed M, Moreira A. Demographic predictors of hospitalization and mortality in US children with COVID-19. Eur J Pediatr. 2021;180(5):1659-63.

59. Sanchez-Piedra C, Gamiño-Arroyo AE, Cruz-Cruz C, Prado-Galbarro FJ. Impact of environmental and individual factors on COVID-19 mortality in children and adolescents in Mexico: an observational study. Lancet Reg Health Am. 2022;8:100184.

60. Harwood R, Yan H, Talawila Da Camara N, Smith C, Ward J, Tudur-Smith C, Linney M, Clark M, Whittaker E, Saatci D, Davis PJ, Luyt K, Draper ES, Kenny SE, Fraser LK, Viner RM. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalization with SARS-CoV-2 infection in children and young people: a systematic review and individual patient meta-analysis. EClinical Medicine. 2022;44:101287.

61. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. J Infect. 2014;68(Suppl 1):S24-32.

62. Rosenthal M, Bush A. The growing lung: normal development, and the long-term effects of pre-and postnatal insults. 2002. Available from: https://www.aerzteinitiative.at/Lungenentw02.pdf.

63. Newacheck PW, McManus MA, Fox HB. Prevalence and impact of chronic illness among adolescents. Am J Dis Child. 1991;145(12):1367-73.

64. Scotta MC, Chakr VC, de Moura A, Becker RG, de Souza AP, Jones MH, Pinto LA, Sarria EE, Pitrez PM, Stein RT, Mattiello R. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: a systematic review and meta-analysis. J Clin Virol. 2016;80:45-56.

65. Li Y, Wang H, Wang F, Lu X, Du H, Xu J, Han F, Zhang L, Zhang M. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in

infected children: a retrospective study. Medicine (Baltimore). 2021;100(11):e24315.

66. Yakovlev AS, Belyaletdinova IK, Mazankova LN, Samitova ER, Osmanov IM, Gavelya NV, Volok VP, Kolpakova ES, Shishova AA, Dracheva NA, Kozlovskaya LI, Karganova GG, Ishmukhametov AA. SARS-CoV-2 infection in children in Moscow in 2020: clinical features and impact on circulation of other respiratory viruses: SARS-CoV-2 infection in children in Moscow in 2020. Int J Infect Dis. 2022;116:331-8.

67. Pigny F, Wagner N, Rohr M, Mamin A, Cherpillod P, Posfay-Barbe KM, Kaiser L, Eckerle I, L'Huillier AG; Geneva Pediatric COVID Group. Viral co-infections among SARS-CoV-2-infected children and infected adult household contacts. Eur J Pediatr. 2021;180(6):1991-5.

68. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil .[Internet]. [citado em 2022 Mar 5]. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/

69. Worldometer. COVID Live - Coronavirus Statistics - Worldometer [Internet]. [citado em 2022 Mar 5]. Disponível em: https://www.worldometers.info/coronavirus/.

70. Sola AM, David AP, Rosbe KW, Baba A, Ramirez-Avila L, Chan DK. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in children without symptoms of Coronavirus Disease 2019. JAMA Pediatr. 2021;175(2):198-201.

71. Ismail SA, Saliba V, Lopez Bernal J, Ramsay ME, Ladhani SN. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. Lancet Infect Dis. 2021;21(3):344-53.

72. Castro MC, Kim S, Barberia L, Ribeiro AF, Gurzenda S, Ribeiro KB, Abbott E, Blossom J, Rache B, Singer BH. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. Science. 2021;372(6544):821-6.

73. World Health Organization – WHO EMRO. WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern. News. Media centre [Internet]. [citado em 2022 Mar 5]. Disponível em:

http://www.emro.who.int/media/news/who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern.html

74. Lin L, Liu Y, Tang X, He D. The disease severity and clinical outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. Front Public Health. 2021;9:775224.

75. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, Jacobson K. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2021 ;103:246-56.

76. Cohen E, Kuo DZ, Agrawal R, Berry JG, Bhagat SK, Simon TD, Srivastava R. Children with medical complexity: an emerging population for clinical and research initiatives. Pediatrics. 2011 ;127(3):529-38.

77. Ho KS, Howell D, Rogers L, Narasimhan B, Verma H, Steiger D. The relationship between asthma, eosinophilia, and outcomes in coronavirus disease 2019 infection. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;127(1):42-8.

78. Farne H, Singanayagam A. Why asthma might surprisingly protect against poor outcomes in COVID-19. Eur Respir J. 2020;56(6):2003045.

79. Fundação Oswaldo Cruz. Risco de espalhamento da COVID-19 em populações indígenas: considerações preliminares sobre vulnerabilidade geográfica e sociodemográfica. Rio de Janeiro: Fiocruz/ENSP/PROCC; FGV, 2020. 36 p. 4. Relatório, 18 abril 2020. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/40980/2/EspalhamentoCovidIndigenasRelat%c3%b3riosT%c3%a9cnicos.pdf.

80. Arantes R, Frazão P. Income as a protective factor for dental caries among indigenous people from central brazil. J Health Care Poor Underserved. 2016;27(1A):81-9.

81. Montenegro RA, Stephens C. Indigenous health in Latin America and the Caribbean. Lancet. 2006;367(9525):1859-69.

82. Ferreira MEV, Matsuo T, Souza RKT. Aspectos demográficos e mortalidade de populações indígenas do Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil Demographic characteristics and mortality among indigenous peoples in Mato Grosso do Sul State, Brazil. Cad Saúde Pública. 2011;27(12):2327-39.

83. Coimbra CE Jr, Santos RV, Welch JR, Cardoso AM, de Souza MC, Garnelo L, Rassi E, Follér ML, Horta BL. The first national survey of indigenous people's health and nutrition in Brazil: rationale, methodology, and overview of results. BMC Public Health. 2013;13:52.

84. Kaplan HS, Trumble BC, Stieglitz J, Mamany RM, Cayuba MG, Moye LM, Alami S, Kraft T, Gutierrez RQ, Adrian JC, Thompson RC, Thomas GS, Michalik DE, Rodriguez DE, Gurven MD. Voluntary collective isolation as a best response to COVID-19 for indigenous populations? A case study and protocol from the Bolivian Amazon. Lancet. 2020;395(10238):1727-34.

85. Ribeiro KB, Ribeiro AF, Veras MASM, de Castro MC. Social inequalities and COVID-19 mortality in the city of São Paulo, Brazil. Int J Epidemiol. 2021;50(3):732-42.

86. Guimarães JMN, Yamada G, Barber S, Caiaffa WT, de Lima Friche AA, de Menezes MC, Santos G, Santos I, de Oliveira Cardoso L, Diez Roux AV. Racial inequities in self-rated health across Brazilian cities: does residential segregation play a role? Am J Epidemiol. 2022:kwac001.

87. Constante HM, Marinho GL, Bastos JL. The door is open, but not everyone may enter: racial inequities in healthcare access across three Brazilian surveys. Cien Saude Colet. 2021;26(9):3981-90.

88. Bailey ZD, Krieger N, Agénor M, Graves J, Linos N, Bassett MT. Structural racism and health inequities in the USA: evidence and interventions. Lancet. 2017;389(10077):1453-63.

89. Peres IT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Dantas LF, Antunes BBP, Maçaira PM, Baião FA, Hamacher S, Bozza FA. Sociodemographic factors associated with COVID-19 in-hospital mortality in Brazil. Public Health. 2021;192:15-20.

90. Dalstra JA, Kunst AE, Borrell C, Breeze E, Cambois E, Costa G, Geurts JJ, Lahelma E, Van Oyen H, Rasmussen NK, Regidor E, Spadea T, Mackenbach JP. Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. Int J Epidemiol. 2005;34(2):316-26.

91. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012;380(9836):37-43.

92. Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JMR, O'Donnell CA, Mair FS. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. Lancet Public Health. 2018;3(12):e576-e585.

93. Poston L, Harthoorn LF, Van Der Beek EM; Contributors to the ILSI Europe Workshop. Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. Pediatr Res. 2011;69(2):175-80.

94. Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G, Lassandro C, Verduci E. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. J Transl Med. 2015;13:327.